

Aus der Universitätsfrauenklinik
der Freien Universität Berlin
1 Berlin 19, Pulsstraße 4 - 14

Direktor: Professor Dr. med. Herbert Lax

FETOMATERNELLE BLUTÜBERTRITTE BEI DROHENDEN,
BEGINNENDEN, INKOMPLETTEN UND KOMPLETTEN
FEHLGEBURTEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

1972

vorgelegt von

Fritz-Joachim Kalischer
aus Berlin-Charlottenburg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitätsfrauenklinik der
Freien Universität Berlin
1 Berlin 19, Pulsstr. 4 - 14
Direktor: Professor Dr. med. Herbert L a x

Fetomaternelle Blutübertritte bei drohenden, beginnenden,
inkompletten und kompletten Fehlgeburten.

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:
Fritz-Joachim K a l i s c h e r
aus Berlin-Charlottenburg

Referent: Professor Dr. med. Hartmut Hoffbauer

Korreferent: Professor Dr. med. Georg Hörmann



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 4. Mai 1972

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. Einleitung	1
II. Arbeitsmethode	11
III. Untersuchungsergebnisse	16
IV. Diskussion	41
V. Zusammenfassung	55
VI. Literaturverzeichnis	58

I. Einleitung.

1939 fanden P. Levine und Mitarbeiter einen bis dahin unbekannten Faktor im menschlichen Blut, dessen Bedeutung für das Krankheitsbild der Erythroblastosis fetalis sie im Jahre 1941 erkannten (53). Landsteiner und Wiener nannten diesen Faktor Rhesus-Faktor, da sie ihn mit Hilfe eines Immunserums gegen Erythrocyten des Rhesusaffen nachgewiesen hatten (51).

Obwohl heute die Zahl der Totgeburten infolge einer Rh-Unverträglichkeit mit modernen Methoden wie beispielsweise der Fruchtwasserspektrophotometrie und der intrauterinen Transfusion erheblich gesenkt werden konnte, sterben auch heute noch 10 - 20% der davon betroffenen Früchte ab (7). Hinzu kommen in einigen Fällen bleibende Schäden bei den Überlebenden.

Um so dringlicher erscheint die Forderung nach breiter Anwendung des uns heute zur Verfügung stehenden Anti-D Immunglobulins zur Verhütung der Erstsensibilisierung der betroffenen Frauen.

Die Indikation zur prophylaktischen Gabe von Anti-D Immunglobulin bei Friscentbundenen mit entsprechender Blutgruppenkonstellation darf heute wohl als unumstritten gelten (8,11,18,20,62,66,69,70,71,73,74)

Immer noch unstritten dagegen ist seine Anwendung bei Interruptiones, habituellen und kriminellen Aborten. Die Meinungen über Größe und Häufigkeit eines fetomaternalen Blutübertritts nach Aborten gehen weit auseinander (46,47,54,56,60,61).

Aus dieser Unsicherheit heraus sind Stimmen verständlich, die eine Anti-D Immunglobulinprophylaxe nach Aborten nach den bisherigen Erkenntnissen generell ablehnen (3). Diese Untersuchung soll einen Beitrag zur Klärung dieses Problems leisten.

Um bei einer rh-negativen Mutter eine Sensibilisierung gegen das Rh-Antigen des Feten auszulösen, müssen fetale Erythrocyten, die das Rh-Antigen tragen, in den mütterlichen Kreislauf gelangen.(23)

Levine stellte im Jahre 1941 erstmals die Hypothese auf, daß Defekte in der Placenta den Übertritt intakter fetaler Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf ermöglichen.(53) Chown prägte für diesen Vorgang den Begriff der "fetomaternalen Transfusion" - FMT (zitiert nach Hickl,33). Hickl unterteilte den Begriff noch nach der Menge übergetretenen Blutes: Er sprach nur von einer FMT bei einem erheblichen Blutverlust des Feten in den mütterlichen Kreislauf über die Placenta, der zu einer akuten oder chronischen Anaemie der Frucht führt. Für Übertrittsmengen um 1 ccm bürgerte sich der Begriff "Microtransfusion" ein (33). Wenn in dieser Arbeit von FMT gesprochen wird, handelt es sich meistens um "Microtransfusionen".

Inzwischen konnte durch zahlreiche Untersuchungen bewiesen werden, daß es in den verschiedensten Fällen zu derartigen fetomaternalen Blutübertritten kommen kann. (9,13,16,24,32, 40,88,94)

Bis heute noch nicht vollständig geklärt ist der Durchtrittsmechanismus der Erythrocyten durch eine intakte Placenta. Bis noch vor kurzem war in der Literatur die Ansicht vorherrschend, daß die normale Placenta eine unüberwindliche anatomische Schranke für Zellen darstellt. Diese Trennung schien auch nötig, um die Frucht vor immunologischen Gefahrenmomenten zu bewahren (2). Bickenbach konnte auf Grund mikroskopischer Untersuchungen an

Placenten bei Erythroblastosefällen beweisen, daß eine pathologisch veränderte Placenta sehr wohl auch für Formelemente keine unüberwindliche Schranke darstellt.(7)

In jüngster Zeit konnte gezeigt werden, daß auch die normale Placenta für Zellen und andere großcorpusculäre Elemente nicht völlig undurchlässig ist. (2,83)

So können sogar durch mütterliche Leukocyten, die in frühen Embryonalstadien übergetreten sind, bei einer Frucht Mißbildungen ausgelöst werden.(1) Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen der menschlichen Placenta erfolgt der Übertritt von Plasmaproteinen und Antikörpern durch Pinocytose, einzelne Erythrocyten treten durch kleine Lecks in der dünnen Trophoblasten-Endothelmembran, die die mütterliche und fetale Blutzirkulation trennt.(76)

Bei größeren fetomaternalen Blutungen handelt es sich wohl meistens um Einrisse dieser dünnen "Placentamembran".(64,93) Kline, Bickenbach und Wentworth fanden bei histologischen Untersuchungen Gefäßeinrisse in der Placenta bei normalen und pathologischen Schwangerschaften. (Zitiert nach Kleihauer und Betke,40).

Bei Placenten, die von Frauen mit Fehlgeburten stammten, konnten in den intervillösen Hämatomen, bei denen es häufig zu Einrissen der Trophoblasten-Endothelmembran kommt, kernhaltige fetale Erythrocyten nachgewiesen werden. (37,93) Devi konnte zeigen, daß mit zunehmender FMT die Placenten zunehmende Veränderungen wie Infarkte, retroplacentare Hämatome, intervillöse Thrombosen aufweisen. Bruchstellen im Trophoblastenüberzug der Zotten fand er nur selten. (19)

Bei histologischen Untersuchungen der Placenten von Aborten bis zur 20. Schwangerschaftswoche wurden in 80% der Fälle meistens degenerative Veränderungen der Placenta gefunden (81).

Meistens handelt es sich bei Spontanaborten jedoch nicht um Veränderungen, die ohne weiteres einen vermehrten fetomaternalen Blutübertritt erklären könnten, wie z.B. Kollagenisierung des Zottenstromas, hydatiforme Degeneration der Zotten, degenerative Veränderungen am Syncytiotrophoblasten. (21)

Andererseits ist es natürlich sehr leicht denkbar, daß es bei den verschiedensten Manipulationen an der Frucht wie bei kriminellen Aborten leicht zu einer Verletzung der Placentamembran und somit zu einer offenen Kommunikation zwischen kindlichem und mütterlichem Kreislauf kommen kann.

Verschiedene Autoren haben untersucht, ob bestimmte Noxen (beispielsweise Oxytocin) den Durchtritt fetaler Erythrocyten zu beeinflussen vermögen. Eine deutliche Durchtrittssteigerung konnte bisher nicht nachgewiesen werden. (15,57,72)

Der Nachweis einer FMT beruht auf dem Nachweis von fetalem Hb im Blut der Mutter.

Das fetale Hb wurde bereits 1866 von Körber entdeckt und durch die Untersuchungen von Wakulenko weitgehend bekannt. (80)

Beim Menschen sind drei verschiedene Hb-Typen, die normalerweise vorkommen, bekannt: Hb F, Hb A und Hb A₂. Sie unter-

scheiden sich vor allem in der Peptidstruktur ihrer Globinanteile. (22,43,80,82) Linden und Huismann fanden schon 1950/1955 einen höheren Isoleucingehalt im Hb F gegenüber dem Hb A. (Zitiert nach Erkrath, 22). Alle menschlichen Hämoglobine bestehen aus 4 Polypeptidketten, bezeichnet mit α , β , γ und δ , von denen jeweils 2 identisch sind. Die beiden nicht identischen weisen Unterschiede in der Aminosäurezusammensetzung auf. Alle normalen menschlichen Hämoglobine haben 2 sog. α -Ketten. Sie unterscheiden sich durch das zweite Kettenpaar: β , γ oder δ . (43)

Das Hb F besteht danach aus zwei α -Ketten und zwei γ -Ketten. Ferner sollen in der Bindungsform des Eisens im Hämkomplex Unterschiede zwischen Hb F und Hb A bestehen, die die höhere Alkaliresistenz des Hb F erklären sollen. (22) Hb F besitzt eine eigene Kristallform und immunologische Besonderheiten. (19)

Bei Früchten bis zu einer Kopf-Steißlänge von 8,5 cm kommen zwei embryonale Hämoglobine vor, die mit Gower I und Gower II bezeichnet wurden. Gegenüber der Elution mit einem Zitronensäure-Phosphatpuffer verhalten sie sich jedoch genauso wie das Hb F. (44)

Auf Grund der beschriebenen Unterschiede gibt es viele Methoden, das Hb F vom Hb A zu trennen, wie beispielsweise durch die Elektrophorese (Zinsser, 1952), die Spektrographie (Jope, 1949), durch serologische Methoden (Darrow, 1940), durch die Alkalidenaturierung (Bischoff, Schulte und Haurowitz, 1926 und 1930) - weiterentwickelt von Chernoff, Singer (1951) und Betke und durch die Säuredenaturierung (Kleihauer). (Zitiert nach Schneider, 66).

Alle diese Methoden sind aber bei kleinen Hb F - Quanten nicht genau genug. Sie erlauben nur einen Hb F - Nachweis bis zur unteren Grenze von 0,5 - 1,0 % Hb F - Anteil einer Blutprobe entsprechend einer eingeschwemmten Menge von 25 ml bis 50 ml bei einem Blutvolumen von 5 Liter.(66)

Beaven, Ellis und White kombinierten 1960 die Spektrographie mit der Alkalidenaturierung und konnten so auch kleinere Hb F - Mengen erfassen.(82). Aber auch bei dieser Methode liegt das Hb F als Hämolysat vor und es läßt sich nicht ablesen, ob dieses Hb F aus vielen Zellen stammt, die jeweils nur wenig Hb F enthalten, oder aber aus nur wenigen Zellen, die aber dafür ausschließlich Hb F enthalten.

Da aber kleinste Mengen Hb F, das dann gleichmäßig über die gesamte Erythrocytenpopulation verteilt ist, auch vom gesunden Erwachsenen produziert werden,(66), ist es bei der Fahndung nach kleinsten Übertrittsmengen von ausschlaggebender Bedeutung, einzelne, fast ausschließlich Hb F enthaltende Erythrocyten nachweisen zu können. Das gelingt mit der 1957 veröffentlichten Methode von Kleihauer, Braun und Betke.(39,40)

Sie ist inzwischen von zahlreichen Autoren, teilweise modifiziert, angewendet worden. (13,24,25,66,89 u.v.a.) Bei der Fahndung nach fetomaternalen Blutübertritten bei Aborten stellte sich die Frage, von welchem Alter der Frucht an es überhaupt möglich sein würde, als Erythrocyten erkennbare fetale Zellen mit der Kleihauer-Betke Technik nachzuweisen.

Die fetale Blutbildung wird üblicherweise in drei Perioden eingeteilt: Die "Mesoblastische Periode" (2. Embryonalwoche bis 3. Fetalmonat, Blutbildung im Dottersack und in den Blutinseln), die "Hepatolienale Periode" (2. bis 4. Fetalmonat alleiniger Ort der Blutbildung in Milz und Leber), die "Medulläre Periode" (beginnt im 5. Fetalmonat).

Vartiainen untersuchte das Verhalten von Erythrocyten in Blutproben von 2,3 cm bis zu 54 cm langen Früchten bei der Elutionsmethode nach Kleihauer-Betke in den verschiedenen Stadien der Fetalentwicklung. (82)

Bereits 1961/1962 vermuteten Kleihauer, Betke und Hoffbauer, daß in bestimmten fetalen Zellen Hb F und Hb A gemeinsam nebeneinander vorkommen und eine verschiedenartige Färbung der Erythrocyten bei der Kleihauer-Betke Technik bedingen können. (35,41)

Diese "Mischzellen" kommen nach den Untersuchungen von Vartiainen (82) neben den fetalen Erythrocyten, die nur Hb F enthalten, in folgender, für die einzelnen Fetalmonate charakteristischen Verteilung vor:

Die ausschließlich Hb F enthaltenden Erythrocyten, die sich mit der Kleihauer-Betke Elutions- und Färbetechnik homogen leuchtend rot anfärben, sind in allen Fetalmonaten am häufigsten. In den ersten drei Fetalmonaten (Mesoblastische Periode der Blutbildung) entspricht ein Teil von ihnen (16%) morphologisch den Megaloblasten nach Mundorf. Sie sind 12 µ groß und haben zu 90% einen Kern (10% sind kernlos, "Megalo-cyten").

Gegenüber der Färbung nach Kleihauer-Betke verhalten sie sich genauso wie die übrigen ausschließlich Hb F haltigen Erythrocyten. Daneben kommen in allen Fetalmonaten Mischzellen vor, die überwiegend Hb F, zu einem kleinen Teil aber auch Hb A enthalten. Ihr bleibendes Hb löst sich bei der Elution heraus und bei der nachfolgenden Färbung entstehen an diesen Stellen der Zelle Färbedefekte. Das Hb F stellt sich in roten, wurmförmigen Gebilden dar, die den größten Teil der Zelle einnehmen. Insgesamt färben sich auch diese Erythrocyten dunkelrot aber nicht so homogen leuchtend wie die nur Hb F haltigen Erythrocyten an.

Diese Zellen sind anteilmäßig in allen Fetalmonaten durchschnittlich zu 20% an der Gesamterythrocytenpopulation des Feten beteiligt. Im vierten Fetalmonat allerdings werden 44% der fetalen Erythrocyten von diesen Mischzellen gestellt. Demgegenüber sind in diesem Monat die nur Hb F haltigen Erythrocyten nur zu 45% vertreten, so daß das Verhältnis von Mischzellen zu Hb-F-Zellen fast 1 : 1 beträgt.

Eine weitere Form von Mischzellen enthält überwiegend Hb A. Sie kommen bis zum 7. Monat zu durchschnittlich 5% vor. Ihre Häufigkeit nimmt erst zum Ende der Schwangerschaft zu. Sie färben sich schwächer an: Von einem schmalen rosafarbenen Mantel ziehen einzelne rote Stränge in das Zellinnere. Schließlich gibt es in allen Fetalmonaten fetale Erythrocyten, die nur Hb A enthalten. Ihr Anteil liegt aber bis zum 7. Fetalmonat unter 1%.

Wie und wodurch es zur Umschaltung der Produktion von Hb F zu Hb A, d.h. also zum Einbau der β -ketten statt der γ -ketten ins Hämoglobin kommt, ist bis heute nicht völlig geklärt. (22,43) Verschiedene Autoren vermuten, daß die Regulierung der Hb-Synthese vom Ort der Blutsbildung abhängt. (82)

Kleihauer grenzt von den fetalen Erythrocyten mit einer Reticulocytenfärbung fetales Hb enthaltende "Reticulocyten" ab. Dieser Zelltyp entspricht im Aussehen bei der Kleihauer-Betke Färbung denjenigen beschriebenen Mischzellen, die neben Hb F überwiegend Hb A enthalten. Nach Senon sind viele dieser Zellen, die sich wie Reticulocyten anfärben, gealterte Degenerationsformen der Erythrocyten: Koagolierte basophile Substanzen färben sich an und täuschen ein Reticulonetzwerk vor.(82)

Außer den Mischzellen gibt es noch weitere fetale Erythrocyten, die sich bei dieser Färbemethode nicht homogen leuchtend rot anfärben. Clayton konnte nachweisen, daß ausschließlich Hb F haltige, sich homogen leuchtend rot anfärbende fetale Erythrocyten aus dem Nabelschnurblut, die er Erwachsenen injizierte, sich nach zwei Monaten a l l e nur noch schwach und inhomogen rot anfärbten. Er konnte damit beweisen, daß alternde fetale Erythrocyten allmählich die Eigenschaft, sich richtig gegenfärben zu lassen, verlieren.(14)

Da bei einzelnen Abortformen der Zeitpunkt des fetomaternellen Blutübertritts ungewiß ist, könnten gerade in solchen Fälle derartig gealterte fetale Zellen vorkommen.

Auch Woodrow (6,89) fand bei seinen Untersuchungen verschiedene "intermediär" gefärbte Zellen, deren Häufigkeit zum Ende der Schwangerschaft zunahm. Das wäre aus den oben beschriebenen Gründen erklärbar. Er jedoch hielt sie alle für Erythrocyten der Mutter, die mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft zunehmende Mengen von Hb F selbst produzieren soll.(6,89) Er bezog deshalb keine intermediär gefärbten Erythrocyten in seine

Beurteilung ein. Auch Oehlert (59) und Zilliacus (90) sehen die Schwangerschaft und die Entbindung als haematopoetischen Streß für die eigenen, das ganze Leben erhaltengebliebenen genetischen Mechanismen zur Hb F Produktion an. Einige Untersucher vermuten, daß Choriongonadotropin die Hb F Eigenproduktion der Mutter stimulieren soll.(50,79) Doch konnten Horst-Eilers (9), Oehlert (59) und Zilliacus selbst (90) mit serologischen Untersuchungen nachweisen, daß das bei der Mutter nachgewiesene Hb F fast ausschließlich von Feten stammen muß.

In den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmte fetale Erythrocyten haben nach übereinstimmenden Untersuchungen eine durchschnittliche Lebensdauer von 60 Tagen.(13,62,68,69,70) Ihr Abbau folgt einem exponentiellen Verlauf.(64) Wenn aber eine Inkompatibilität im ABO-Blutgruppensystem zwischen Mutter und Fetus besteht, werden die eingeschwemmten fetalen Erythrocyten und mit ihnen zusammen das an ihnen haftende Rh-Antigen wesentlich schneller zerstört, so daß ihre Überlebenszeit unter Umständen noch nicht einmal für die Sensibilisierung der Mutter ausreicht.(66)

Der früheste Zeitpunkt, an dem eine Frucht in der Lage ist, die Mutter gegen das Rh-Antigen zu sensibilisieren, ist noch nicht völlig geklärt. Auf jeden Fall findet die Rh-Antigenentwicklung früh statt. Im Blut eines 38 Tage alten, 1 cm langen Fetus konnte schon das Rh-Antigen nachgewiesen werden.(5) Andere fanden bei einer Frucht von 2 cm Länge das Merkmal Rh-positiv schon deutlich auf den Erythrocyten ausgeprägt.(46)

II. Arbeitsmethode

Im Zeitraum von November 1967 bis zum Juli 1970 wurden in mehreren Untersuchungsreihen in der Universitätsfrauenklinik der Freien Universität Berlin, Pulsstraße, und in der Frauenklinik des Städtischen Krankenhauses am Urban, Müllenhoffstraße, insgesamt 286 Frauen mit spontanen und artifiziellen Schwangerschaftsabbrüchen in den ersten 28 Schwangerschaftswochen auf fetomaternelle Blutübertritte untersucht.

Zur Identifizierung der fetalen Erythrocyten wurde die Elutions-Färbetechnik nach Kleihauer und Betke benutzt. (39,40)

1. Anfertigung der Ausstrichpräparate

Fingerbeerenblut wurde sofort nach der Entnahme auf einem entfetteten Objektträger mit einem Deckglas dünn ausgestrichen, luftgetrocknet und nach spätestens 60 Minuten 5 Minuten in 80%igem Aethylalkohol fixiert und dann kurz mit Aqua dest. abgespült. Anschließend wurden die Präparate entweder sofort weiterverarbeitet oder aber bis zur Weiterverarbeitung nach Lufttrocknung für maximal 48 Stunden im Kühlschrank bei $+4^{\circ}$ Celsius aufbewahrt.

Zur Eluierung wurde eine Zitronensäurephosphatpuffer verwendet, der folgendermaßen hergestellt wurde:

17,8 g sekundäres Na Phosphat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) (Firma Merck) und Aqua bidest. ad 500 ml;

21,08 g chemisch reine Citronensäure (Firma Merck) Aqua bidest. ad 1000 ml;

Beide Lösungen wurden dann miteinander gemischt.

Der pH-Wert des Puffers betrug 3,2. Er wurde regelmäßig kontrolliert.

Anschließend wurde die Pufferlösung in ein Wasserbad von 37° Celsius gestellt und entgast, um Gasblasen auf den Objektträgern zu vermeiden, die die Eluierung stellenweise verhindern können.

In der so vorbereiteten Pufferlösung wurden die Präparate senkrecht stehend 6 Minuten eluiert, dann mit Aqua dest. gespült und luftgetrocknet.

Die Färbung erfolgte folgendermaßen:

1. 5 Minuten Methylenblaulösung nach Löffler (Merck)
2. 25 Minuten mit 1:10 mit Aqua dest. verdünnter Azur-Eosin-Methylenblaulösung ("Giemsa" - Merck)
3. 5 Minuten mit Erythrosin (1-promillige Lösung)

Alle Farblösungen wurden vor der Färbung filtriert. Zwischen den einzelnen Färbungen jeweils Spülung mit Aqua dest. Nach der Lufttrocknung können die Präparate beurteilt werden.

Fehlerquellen: Der Citronensaurephosphatpuffer wird nach einiger Zeit durch Pilzbefall unbrauchbar.(86) Wir haben ihn aus den beiden Stammlösungen täglich neu hergestellt. Der pH-Wert der Pufferlösung muß regelmäßig kontrolliert werden: Schon bei einem pH-Wert von 3,1 ist die Elution zu stark, bei einem pH-Wert von 3,3 zu schwach.(40,42,86) Bei pH-Werten über 3,6 können auch bei Männern Hb F haltige Erythrocyten angefärbt werden: Bei Untersuchungen mit der Alkalidenaturierungsmethode kann bei allen Menschen ein Hb F Anteil von 0,5 - 1,0 % gefunden werden, der jedoch gleichmäßig auf die gesamte Erythrocytenpopulation verteilt ist, und deshalb bei richtiger Anwendung den Nachweis fetaler Erythrocyten mit der Elutionsmethode nicht stört.(25,66) Kleinhauer und Betke halten es nicht für Hb F sondern für Hb A Abbauprodukte. (40)

Die Temperatur der Pufferlösung sollte 37° Celsius betragen. Unter 20° Celsius ist die Elution nicht vollständig und auch Zellen mit Hb A färben sich teilweise an.(82)

2. Zeitpunkt der Blutentnahmen.

a. Bei Frauen mit inkompletten Aborten vor der Kürettage und 24 Stunden danach. Die 24-Stundengrenze wurde eingehalten, um auch eine Späteinschwemmung fetaler Erythrocyten über die Lymph-

gefäße des Peritoneums noch zu berücksichtigen. (34) Auf diese Weise entgehen allerdings jene Fälle dem Nachweis, bei denen eine ABO-Inkompatibilität zwischen Mutter und Frucht besteht und bei denen die Mutter durch einen früheren Kontakt mit dem entsprechenden Antigen schon Antikörper gegen die kindlichen Erythrocyten gebildet hat. Je nach der Höhe des mütterlichen Antikörpertiters werden die übergetretenen fetalen Erythrocyten langsam oder schnell zerstört. (58,63)

b. Bei Frauen mit drohendem Abort möglichst bald nach der Aufnahme in die Klinik, 24 Stunden nach dem Fruchtabgang, 24 Stunden nach der Kürettage. Falls die Schwangerschaft erhalten blieb, wurden solange regelmäßig Kontrollproben entnommen, wie sich die Frauen in klinischer Behandlung befanden.

c. Bei beginnenden Aborten vor dem Fruchtabgang, nach dem Fruchtabgang und nach der Kürettage.

d. Bei Interruptiones aus medizinischer Indikation vor dem Eingriff und 24 Stunden danach.

Aus technischen Gründen konnte dieses Schema nicht jeweils in allen Fällen eingehalten werden.

3. Qualitative und quantitative Auswertung der Präparate.

Bei der Elutionsmethode nach Kleihauer-Betke wird aus den mütterlichen Erythrocyten aufgrund einer vom Hb F abweichenden Alkaliresistenz das gesamte Hb A herausgelöst. In den fetalen Erythrocyten, die nur oder fast ausschließlich Hb F enthalten, bleibt dagegen das Hämoglobin ungelöst und färbt sich bei der nachfolgenden Färbung leuchtend rot an. Die mütterlichen Erythrocyten - farblos, optisch leere Ringe von Erythrocytengröße - lassen sich jetzt leicht von den homogen leuchtend rot angefärbten Hb F haltigen fetalen Erythrocyten unterscheiden.

Diejenigen Zellen, die bei dieser Untersuchung als "fraglich fetale Erythrocyten" bezeichnet werden sollen, entsprechen in ihrem Aussehen den oben beschriebenen fetalen Erythrocyten, die überwiegend Hb F, daneben aber auch einen kleinen Anteil Hb A enthalten, das bei der Elution herausgelöst wird und kleine Färb-

defekte ergibt. Dadurch erscheinen diese Zellen nicht ganz so homogen leuchtend rot, sind aber auch noch kräftig rot angefarbt. Erythrocyten, die den anderen oben beschriebenen Mischzellen entsprechen könnten, wurden nicht berücksichtigt.

Jedes Präparat wurde zunächst bei einer Übersichtsvergrößerung systematisch manderförmig nach verdächtigen Zellen abgesucht. Die durchschnittliche Beurteilungsdauer in negativen Fällen betrug 25 bis 30 Minuten. Mit 320-facher Vergrößerung wurden dann verdächtige Zellen beurteilt. Wenn bei dieser Untersuchung fetale Erythrocyten gefunden wurden, wurde eine Stelle des Präparates mit einer gleichmäßigen Verteilung der mütterlichen Erythrocyten ausgewählt und hier die quantitative Auswertung folgendermaßen vorgenommen:

Auf ein dünnes geschliffenes Deckglas wurde mit einer Schablone ein Quadrat mit einer Kantenlänge von 5 mm gezeichnet. Dieses Deckglas wurde auf das Präparat gelegt und die Zahl mütterlicher und fetaler Erythrocyten in diesem Quadrat ausgezählt.

Das Auszählen der fetalen Erythrocyten macht bei der Größenordnung der übergetretenen fetalen Blutmenge bei dieser Untersuchung keine Schwierigkeiten. Zur Auszählung der mütterlichen Erythrocyten wurde ein Spezialokular mit einem quadratischen Zählnetz zu Hilfe genommen (hergestellt von der Firma Leitz, Wetzlar). Das Zählnetzquadrat des Okulars war 1225 x in dem großen Quadrat enthalten. Es wurde jeweils die Zahl mütterlicher Erythrocyten ausgezählt, die in fünf derartigen Zählnetzquadraten enthalten sind und ihre Zahl mit 245 multipliziert. Auf diese Weise wurde die Zahl der mütterlichen Erythrocyten im großen Quadrat ermittelt.

Aus diesen beiden Ergebnissen wurde die in die mütterliche Blutbahn übergetretene fetale Blutmenge nach folgender Formel errechnet:

Zahl der ausgezählten fetalen Erythrocyten im Quadrat multipliziert mit der Zahl mütterlicher Erythrocyten pro cmm multipliziert mit 10^6

dividiert durch

die Zahl adulter Zellen im Quadrat

= Y

Y multipliziert mit der

mütterlichen Gesamtblutmenge in l multipliziert mit 10^6

dividiert durch die

Anzahl der kindlichen Erythrocyten pro cmm

multipliziert mit 10^9

= ml fetales Blut

Es werden die ausgewählten adulten und fetalen Zellen zueinander und zur mütterlichen Gesamtblutmenge in Beziehung gesetzt und der Anteil fetalen Blutes an der Gesamtblutmenge der Mutter errechnet.

Dabei wurde eine mütterliche Gesamtblutmenge von 4,0 l zugrunde gelegt, da die Vermehrung des mütterlichen Gesamtblutvolumens erst in der 2. Hälfte der Schwangerschaft erfolgt. Bei dieser quantitativen Auswertung sind 0,02 ml fetales Blut die kleinste errechenbare Menge. Sie entspricht einer fetalen Zelle auf 185 000 adulte Zellen. Das ist die Anzahl adulter Zellen, die durchschnittlich in einem Quadrat ausgezählt wurde.

Diese Menge stimmt mit der überein, die von verschiedenen Untersuchern als kleinste mit der Kleihauer Betke Methode nachweisbare übergetretene fetale Blutmenge angegeben wird (67,96).

Für eine quantitative Aussage ist die Kleihauer Betke Methode bis zu einer übergetretenen Menge von 50 ml gut geeignet, bei größeren Mengen nimmt die Fehlerbreite schnell zu (67).

Bei dieser Untersuchung wurde ein Fall als positiv bewertet, wenn auch nur eine fetale Zelle gefunden werden konnte.

III. U n t e r s u c h u n g s e r g e b n i s s e .

Bei 286 Frauen mit drohenden, beginnenden, inkompletten und kompletten Aborten und mit Interruptiones aus medizinischer Indikation wurde nach Hb F haltigen Erythrocyten in ihrer Blutbahn gefahndet. Bei 66 Frauen wurden derartige Zellen im peripheren Blut gefunden, also bei 23% der untersuchten Frauen.

Aber nur in 54 Fällen konnten homogen leuchtend rote Erythrocyten nachgewiesen werden, die von einigen Untersuchern allein in die Beurteilung einbezogen werden. (6,65,89) In 12 Fällen wurden zwar noch kräftig rot aber nicht homogen leuchtend rot gefärbte Zellen gefunden, die bei dieser Untersuchung als "fraglich fetale Erythrocyten" mitbeurteilt wurden. Ohne diese fraglich fetalen Zellen verringert sich die Übertrittshäufigkeit auf 19%.

1. Fetomaternelle Blutübertritte bei den unterschiedlichen Abortformen.

Abortart	Anzahl der Fälle	Fälle mit Übertritten	%
Abortus imminens	1 1 7	34 (29)	29 (25)
Abortus incipiens	4 2	10 (8)	24 (19)
Abortus incompletus	1 2 2	21 (16)	17 (13)
Interruptiones	5	1 -	-

Bei den Zahlen in Klammern wurden die Fälle abgezogen, in denen nur fraglich fetale Erythrocyten gefunden werden konnten.

Der größte Teil der untersuchten Frauen war mit einem inkompletten oder kompletten Abort in die Klinik gekommen. Da es sich in der Mehrzahl der hier untersuchten Fälle besonders bei Frühaborten (Mens II - III) um illegale Schwangerschaftsunterbrechungen handelte, wurden die wenigen Fälle (vier, in keinem

dieser Fälle konnten fetomaternelle Blutübertritte gefunden werden), bei denen aus dem Kürettagematerial und den anamnestischen Angaben der Frauen die Diagnose "Abortus completus" gestellt werden konnte, in diese Gruppe miteinbezogen. Auf die Art der Schwangerschaftsunterbrechung kann im einzelnen nicht eingegangen werden, da es nur in den seltensten Fällen gelang, anamnestische Angaben zu erheben. Auch ist der Zeitpunkt des ersten Eingriffs in diesen Fällen unsicher. Meistens gaben die Frauen nur an, seit einer unbestimmten Zeit zu bluten. Einen Eingriff oder einen Fruchtabgang verneinten sie. Bei der Kürettage wurden dann häufig nur noch Fruchtteile gefunden. Die zweitgrößte Gruppe bilden Frauen, die mit einem Abortus imminens in die Klinik kamen. Bei ihnen ist der Zeitpunkt eines eventuell durch die drohende Fehlgeburt ausgelösten Blutübertritts besonders unsicher, da einige Frauen schon längere Zeit, andere zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft schon einmal geblutet hatten. Ferner wurden 42 Frauen untersucht, bei denen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik die Schwangerschaft nicht mehr zu erhalten war und fünf Frauen mit einer Interruptio aus medizinischer Indikation.

Auffällig ist der hohe Anteil positiver Fälle bei Frauen mit drohenden Fehlgeburten.

a. Fetomaternelle Blutübertritte bei Frauen, die mit einer drohenden Fehlgeburt in die Klinik kamen.

117 Frauen mit einer drohenden Fehlgeburt wurden untersucht. In 34 Fällen wurden fetale Erythrocyten im Blut der Mutter gefunden (Übertrittsrate 29%). In 5 Fällen wurden allerdings nur fraglich fetale Erythrocyten nachgewiesen.

Auch bei dieser Abortform waren in mehreren Fällen illegale Eingriffe die Ursache der drohenden Fehlgeburt.

aa: Erhaltene Schwangerschaft

Von den untersuchten 117 Fällen blieb bei 55 Frauen die Schwangerschaft im Beobachtungszeitraum erhalten. Bei 22 von

ihnen wurde ein Übertritt fetaler Zellen nachgewiesen (Übertrittsrate: 40%). Die durchschnittlich übergetretene Blutmenge betrug: 0,1 - 0,2 ml.

Bei 34 Frauen bestanden über einen längeren Zeitraum dauernd leichte Blutungen. Bei 14 von ihnen wurden fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 41%). In 7 Fällen wurde bei Verlaufskontrollen eine Zunahme der übergetretenen fetalen Blutmenge nachgewiesen. Es muß in diesen Fällen mehrmals zu fetomaternellen Blutübertritten gekommen sein. In 2 Fällen wurde die Zahl der fetalen Erythrocyten im Verlauf geringer, in einem Fall konnten nur wenige Tage nach der ersten Untersuchung keine fetalen Erythrocyten mehr nachgewiesen werden.

ab: Nicht erhaltene Schwangerschaft.

Bei 62 Frauen fand die Schwangerschaft im Beobachtungszeitraum ein vorzeitiges Ende. Entweder kam es zum Fruchtabgang oder die zunächst noch positiven Schwangerschaftstests wurden negativ und bei der Kürettage stellte sich heraus, daß der Foetus schon längere Zeit abgestorben sein mußte. ("Missed Abortion").

Bei 12 der 62 Frauen dieser Gruppe wurden fetale Erythrocyten im Blut gefunden (Übertrittsrate: 19%).

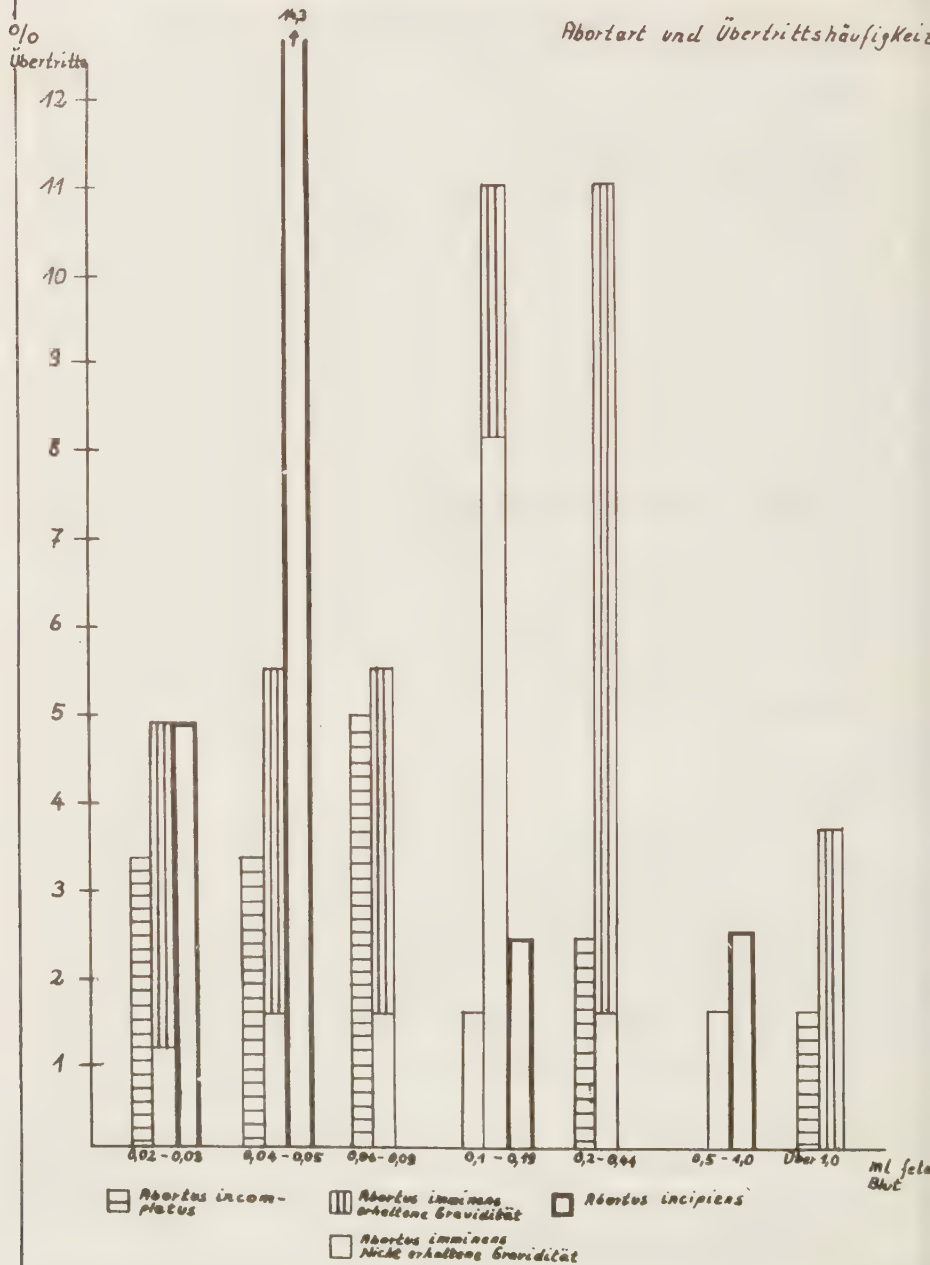
aba: Missed Abortion

Bei 14 Frauen war die Frucht zum Zeitpunkt der Kürettage trotz zunächst noch positiver Schwangerschaftstests (noch funktionstüchtiges Choriongewebe bei schon abgestorbenem Foetus) schon längere Zeit abgestorben. Nur in 1 Fall wurden vor und nach der Kürettage fetale Zellen (fraglich fetale Erythrocyten) gefunden (Übertrittsrate 7%).

abo: Fruchtabgang mit nachfolgender Kürettage.

Bei 48 Frauen kam es im Beobachtungszeitraum zum Fruchtabgang und es wurde in allen Fällen anschließend eine Kürettage durchgeführt.

Abortart und Übertrittshäufigkeit



Insgesamt wurden bei 11 der 48 Frauen fetomaternelle Übertritte gefunden (Übertrittsrate: 23%). Bei 8 Frauen konnten schon v o r dem Fruchtabgang fetale Erythrocyten nachgewiesen werden. Nach dem Fruchtabgang erhöhte sich die Zahl der positiven Fälle nicht (Übertrittsrate vor und nach dem Fruchtabgang: 17%). Allerdings wurde in 1 Fall nach dem Fruchtabgang eine größere Menge fetalen Blutes nachgewiesen (vorher: 0,02 ml, danach 0,1 ml).

Nach der Kürettage wurden bei 11 Frauen fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 23%). Außerdem wurde in 2 Fällen nach der Kürettage ein Anstieg der übergetretenen fetalen Blutmenge beobachtet (von 0,08 ml auf 0,8 ml und von 0,16 ml auf 0,48 ml).

Durchschnittlich waren 0,1 ml fetales Blut übergetreten.

aa. und ab.: In den einzelnen positiven Fällen übergetretene fetale Blutmengen.

ml übergetretenes fetales Blut	Anzahl der Fälle		% - Anteil an der Gesamtzahl der positiv. Fälle ⁺	
	Erhaltene Schwangerschaft	Nicht erhalt. Schwangerschaft	aa.	ab.
0,02 - 0,03	2	3	(9)	(25)
0,04 - 0,05	3	1	(14)	(8)
0,06 - 0,09	3	1	(14)	(8)
0,10 - 0,19	6	5	(28)	(42)
0,20 - 0,49	6	1	(28)	(8)
0,50 - 1,00	-	1	(-)	(8)
über 1,00	<u>2</u>	<u>-</u>	<u>(9)</u>	<u>(-)</u>
	22	12	100% 22	100% 12

Wenn bei derselben Frau bei mehrfachen Kontrollen unterschiedliche fetale Blutmengen errechnet wurden, wurde bei dieser Aufstellung nur jeweils die größte gefundene Menge berücksichtigt.

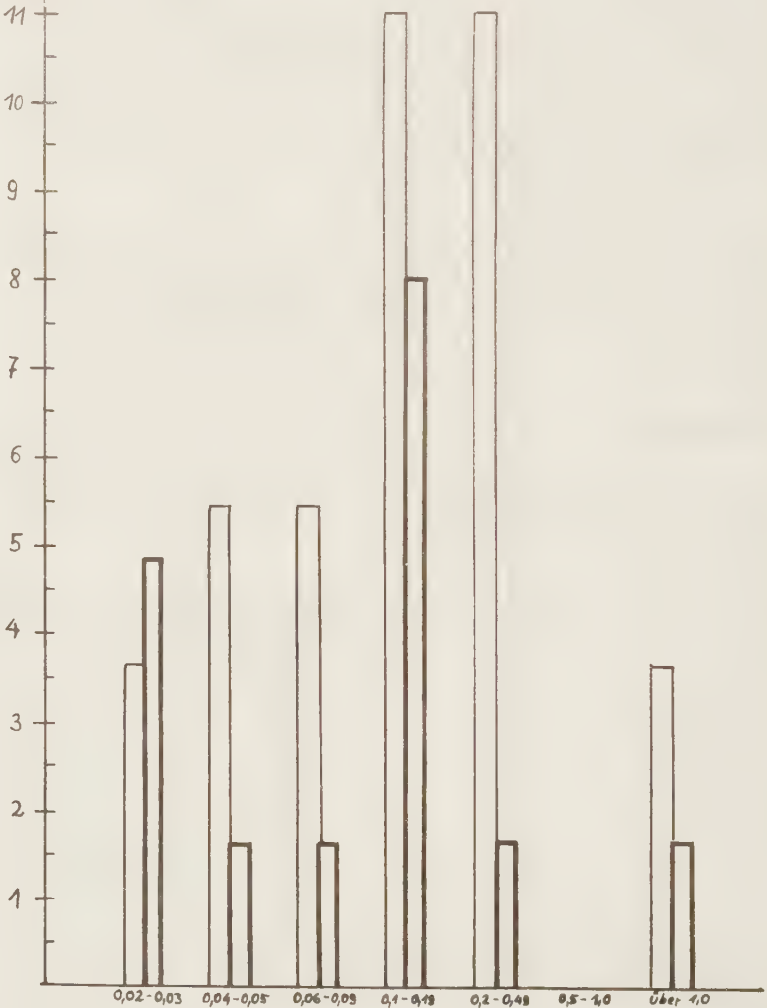
+) Die Prozentzahlen wurden aufgerundet.

II

- 19a -

*Abortus imminens: Häufigkeit und Größe fetomater-
neller Blutübertritte*

%
Übertritte



- erhaltene Schwangerschaft, 55 Fälle, 22 Übertritte (40%)
 ■ nicht erhaltene Schwangerschaft, 62 Fälle, 12 Übertritte (19%)

ac: Ursachen der drohenden Fehlgeburt.

Bei 55 Frauen konnte ein illegaler Eingriff als Ursache der drohenden Fehlgeburt mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. (Uringender Kinderwunsch glaubhaft, Cerclage-Operation). Bei 17 von ihnen wurden fetale Erythrocyten nachgewiesen (Übertrittsrate: 31%).

Bei den übrigen 62 Frauen waren vorausgegangene Eingriffe nicht auszuschließen. Auch bei ihnen wurden in 17 Fällen fetale Erythrocyten gefunden. (Übertrittsrate: 27%) Bei dieser Gruppe wurden demnach eher seltener fetomaternelle Übertritte gefunden als bei den Frauen, bei denen es spontan zur drohenden Fehlgeburt gekommen war.

ad: Schwangerschaftsalter und Übertrittshäufigkeit.

Bei 64 der untersuchten Frauen handelte es sich um Frühaborte (Mens II⁺ - Mens III). Bei 18 von ihnen wurden fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 28%).

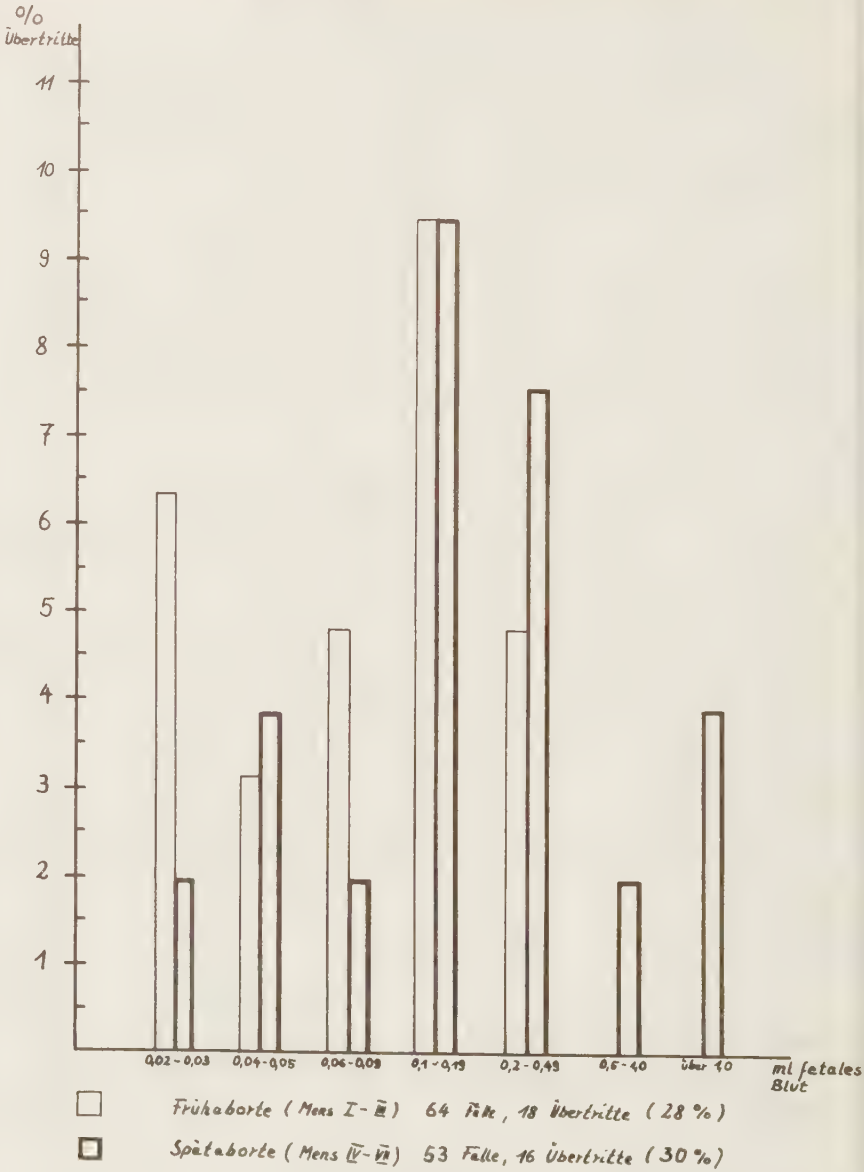
Bei 53 der untersuchten Frauen handelte es sich um Spätaborte (Mens IV - Mens VII). Bei 16 von ihnen wurden fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 30%).

Folgende Mengen fetalen Blutes waren in den einzelnen Fällen übergetreten:

ml übergetretenes fetales Blut	Anzahl der Früh- aborte	Fälle Spät- aborte	%-Anteil an der Gesamt- zahl der positiven Fälle F.A.	S.A.
0,02 - 0,03	4	1	(22)	(6)
0,04 - 0,05	2	2	(11)	(13)
0,06 - 0,09	3	1	(17)	(6)
0,10 - 0,19	6	5	(33)	(31)
0,20 - 0,49	3	4	(17)	(25)
0,50 - 1,00	-	1	(-)	(6)
über 1,00	-	2	(-)	(13)
			100%±18	100%±16

+) Frühaborte M I sind im Untersuchungsmaterial nicht enthalten.

Abortus imminens: Häufigkeit und Menge fetomaternalen Blutübertritte bei Früh- und Spätaborten



Mit zunehmendem Schwangerschaftsalter konnte bei dieser Gruppe nur eine geringfügige Zunahme der Häufigkeit fetomaterneller Blutübertritte gefunden werden. Es fällt aber eine deutlichere Zunahme der durchschnittlich übergetretenen Blutmenge bei Spätaborten auf.

b: Fetomaternelle Blutübertritte bei Frauen, die mit einem inkompletten oder kompletten Abort in die Klinik kamen.

122 Frauen mit einem inkompletten oder kompletten Abort wurden untersucht.

In 21 Fällen wurden fetale Erythrocyten im Blut der Mutter gefunden (Übertrittsrate: 17%).

In 5 Fällen wurden allerdings nur fraglichen fetale Erythrocyten nachgewiesen.

ba: Übertrittshäufigkeit vor und nach der Kürettage.

Bei 67 Frauen konnten vor und nach der Kürettage Blutproben entnommen werden.

In 8 Fällen wurden bereits vor der Kürettage fetale Erythrocyten im Blut der Mutter gefunden (Übertrittsrate vor der Kürettage: 12%). Nach der Kürettage erhöhte sich die Zahl der positiven Fälle auf 12. (Übertrittsrate nach der Kürettage: 18%) Außerdem wurde in 2 Fällen ein Anstieg der übergetretenen fetalen Blutmenge nach der Kürettage beobachtet (von 0,02 ml auf 0,08 ml und von 0,06 ml auf 0,40 ml). In 1 Fall, in dem vor der Kürettage fetale Erythrocyten gefunden worden waren, konnten nach der Kürettage keine mehr entdeckt werden. Durch die Kürettage sind also bei der Einzelbetrachtung der Fälle nicht in 4 sondern in 5 Fällen fetomaternelle Blutübertritte erstmals ausgelöst worden. Dieser Einzelfall wurde bei der Gesamtbetrachtung nicht berücksichtigt.

Bei 35 Frauen konnten nur nach der Kürettage Blutproben entnommen werden. Bei 7 von ihnen wurden fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 20 %). In 9 Fällen wurde aus verschiedenen Gründen im Beobachtungszeitraum keine Kürettage durchgeführt (zusätzliche Erkrankungen). Hier wurden in 1 Fall fetale Erythrocyten nachgewiesen.

bb: Schwangerschaftsalter und Übertrittsauffälligkeit.

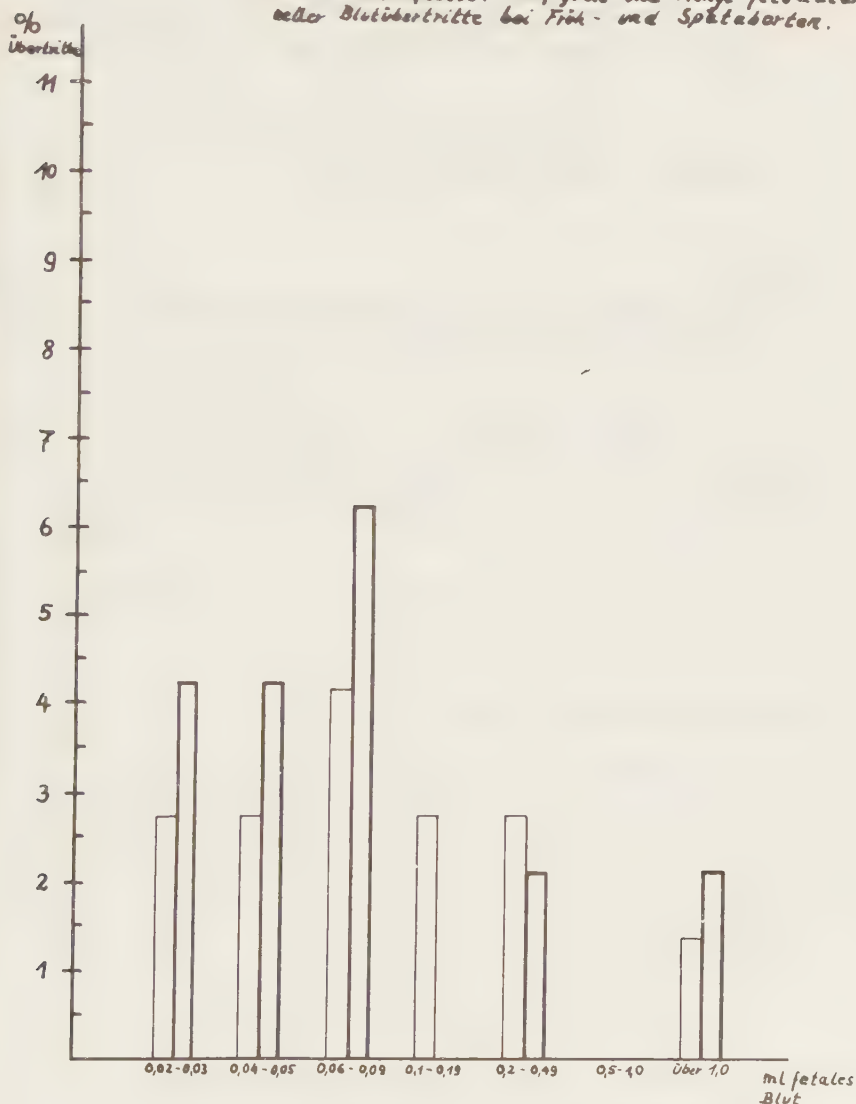
Bei 74 der untersuchten Frauen handelte es sich um Frühaborte. Bei 12 von ihnen wurden fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 16 %).

Bei 48 der untersuchten Frauen handelte es sich um Spätaborte. Bei 9 von ihnen wurden fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate 18%).

Folgende Mengen übergetretenen fetalen Blutes wurden in den einzelnen Fällen errechnet:

ml übergetretenes fetales Blut	Anzahl der F.A.	Fälle S.A.	%-Anteil an der Gesamt- zahl der posit. Fälle F.A.	S.A.
0,02 - 0,03	2	2	(17)	(22)
0,04 - 0,05	2	2	(17)	(22)
0,06 - 0,09	3	3	(25)	(33)
0,10 - 0,19	2	-	(17)	-
0,20 - 0,49	2	1	(17)	(11)
0,50 - 1,00	-	-	-	-
über 1,00	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>(8)</u>	<u>(11)</u>
	12	9	100%±12	100%±9

*Abortus incompletus: Häufigkeit und Menge fetomater-
neller Blutübertritte bei Früh- und Spätaborten.*



□ Frühaborte (Mens I-III) 74 Fälle, 12 Übertritte (16%)

■ Spätaborte (Mens IV-VII) 48 Fälle, 9 Übertritte (18%)

c. Fetomaternelle Blutübertritte bei Frauen, die mit einem beginnenden Abort in die Klinik kamen.

42 Frauen bei denen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik die Fehlgeburt nicht mehr aufzuhalten war, wurden untersucht.

In 10 Fällen wurden fetale Erythrocyten im Blut der Mutter gefunden. (Übertrittsrate: 24%)

In 2 Fällen wurden allerdings nur fraglich fetale Zellen nachgewiesen.

ca: Übertrittshäufigkeit vor und nach dem Fruchtabgang.

16 Frauen wurden vor und nach dem Fruchtabgang untersucht. Bei 3 von ihnen wurden bereits vor dem Fruchtabgang fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 19%). Nach dem Fruchtabgang erhöhte sich die Zahl der positiven Fälle auf 4 (Übertrittsrate: 25%). Ein Anstieg der übergetretenen fetalen Blutmenge nach dem Fruchtabgang wurde in keinem der positiven Fälle gefunden. Bei 11 Frauen wurden nur nach dem Fruchtabgang Blutproben entnommen. Bei 2 von ihnen wurden fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 18%).

Bis auf zwei Frauen (dabei ein positiver Fall) wurden alle anderen anschließend kürettiert.

cb: Übertrittshäufigkeit vor und nach der Kürettage.

Bei 25 Frauen wurden vor und nach der Kürettage Blutproben entnommen. Bei 5 von ihnen wurden schon vor der Kürettage fetale Erythrocyten gefunden. (Übertrittsrate: 20%). Nach der Kürettage stieg die Zahl der positiven Fälle nicht an (Übertrittsrate nach der Kürettage ebenfalls 20%). Allerdings muß auch hier ein Fall berücksichtigt werden, in dem vor der Kürettage fetale Erythrocyten gefunden worden waren, nach der

Kürettage aber keine mehr. Bei der Einzelbetrachtung der Fälle wurde demnach bei dieser Abortform in einem Fall durch die Kürettage erstmals ein fetomaternaler Blutübertritt ausgelöst. In einem der positiven Fälle wurde nach der Kürettage ein Anstieg der übergetretenen fetalen Blutmenge beobachtet (von 0,04 ml auf 0,18 ml).

Bei 15 Frauen wurden nur nach der Kürettage Blutproben entnommen. Bei 3 von ihnen wurden fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 20%).

Insgesamt konnten also bei 8 von 40 nach der Kürettage untersuchten Frauen fetale Erythrocyten nachgewiesen werden (Übertrittsrate: 20%), in einem Fall wurden nur vor der Kürettage fetale Zellen gefunden.

cc. Schwangerschaftsalter und Übertrittshäufigkeit.

Bei 22 der untersuchten Frauen handelte es sich um Frühaborte. Bei 4 von ihnen wurden fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 19%).

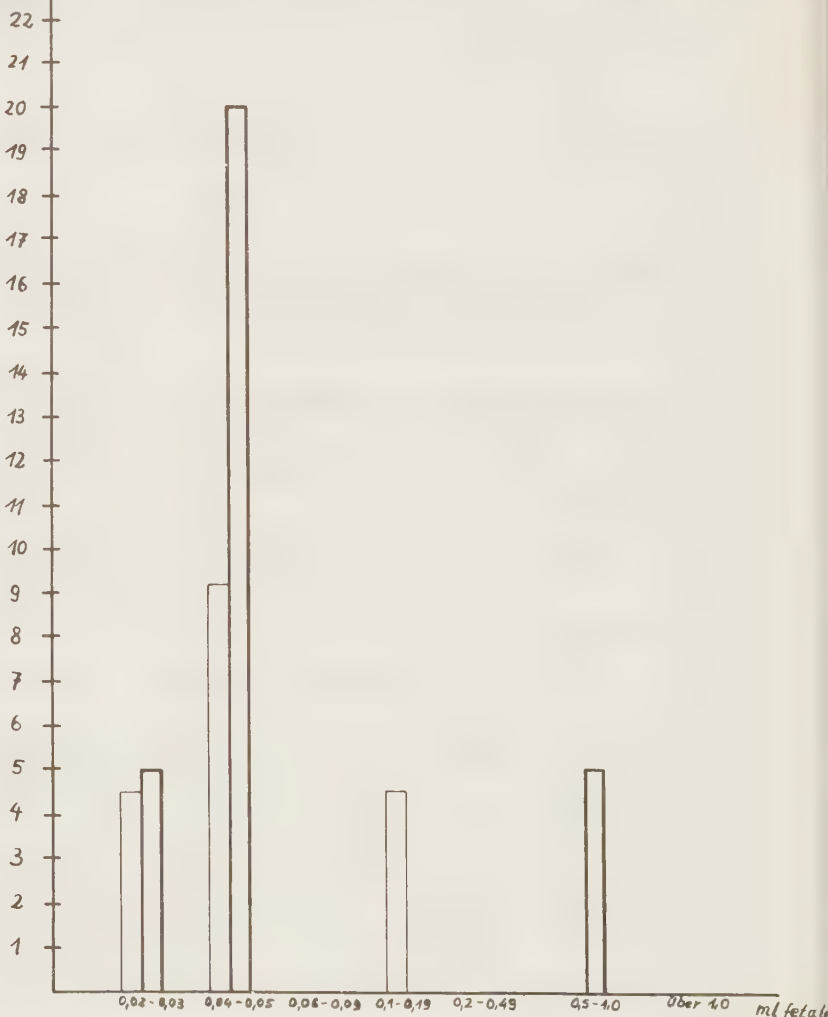
Bei 20 der untersuchten Frauen handelte es sich um Spätaborte. Bei 6 von ihnen wurden fetale Zellen nachgewiesen (Übertrittsrate: 30%).

Folgende Mengen fetales Blut waren in den einzelnen Fällen übergetreten:

ml übergetretenes fetales Blut	Anzahl der Fälle		% Anteil an der Gesamtzahl der positiven Fälle	
	F.A.	S.A.	F.A.	S.A.
0,02 - 0,03	1	1	(25)	(17)
0,04 - 0,05	2	4	(50)	(67)
0,06 - 0,09	-	-	(-)	(-)
0,10 - 0,19	1	-	(25)	(-)
0,20 - 0,49	-	-	(-)	(-)
0,50 - 1,00	-	1	(-)	(17)
über 1,00	-	-	(-)	(-)
	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>100%±4</u>	<u>100%±6</u>

Abortus incipiens: Häufigkeit und Menge fetomaternalen Blutübertritts bei Früh- und Spätaborte

%
Übertritte



□ Frühaborte (Mens I-III) 22 Fälle, 4 Übertritte (19%)
 ■ Spätaborte (Mens IV-VII) 20 Fälle, 6 Übertritte (30%)

Bei dieser Abortform konnte zwar eine Zunahme der Übertrittshäufigkeit mit zunehmenden Schwangerschaftsalter, aber keine Zunahme der durchschnittlichen übergetretenen fetalen Blutmenge festgestellt werden.

d. Fetomaternelle Blutübertritte bei Interruptiones
aus medizinischer Indikation.

Bei 5 der untersuchten Frauen wurde eine Interruptio aus medizinischer Indikation vorgenommen.

Bei 1 von ihnen wurden fetale Erythrocyten im Blut gefunden.

Bei drei Frauen war die Schwangerschaft zur Zeit des Eingriffs zwei bis drei Monate alt. Bei einer von ihnen wurden schon vor der Kürettage fetale Zellen gefunden. Nach der Kürettage wurde ein geringfügiger Anstieg der übergetretenen fetalen Blutmenge festgestellt (von 0,02 ml auf 0,04 ml).

Die beiden anderen Eingriffe wurden im 4. Schwangerschaftsmonat vorgenommen. In keinem Fall wurden fetale Erythrocyten gefunden.

2. Fetomaternelle Blutübertritte in den verschiedenen Schwangerschaftsmonaten, Gesamtübersicht.

Der Schwangerschaftsmonat wurde nach anamnестischen Angaben (Zeitpunkt der letzten Regelblutung) und soweit möglich nach klinischen Befunden (Uterusgröße, Fruchtalter) ermittelt.

In dieser Aufstellung werden alle vorzeitigen Schwangerschaftsabbrüche bis zur 28. Schwangerschaftswoche zusammen betrachtet und einer anderen Untersuchungsreihe gegenübergestellt, bei der das Vorkommen fetomaternaler Blutübertritte im Verlauf der Schwangerschaft mit derselben Methode in derselben Klinik untersucht wurde. (31)

Bei den in dieser Arbeit untersuchten 286 Abortfällen und Interruptiones verteilen sich die Fälle mit fetomaternalen Blutübertritten folgendermaßen auf die einzelnen Schwangerschaftsmonate:

Schwanger- schaftsmonat	Anzahl der Fälle	Anzahl der Fälle mit Übertritten	%
II ⁺)	57	11 (10)	20 (18)
III	106	24 (19)	23 (18)
IV	59	13 (7)	22 (12)
V	43	12 (12)	28 (28)
VI	16	4 (3)	25 (19)
VII	5	2 (2)	40 (40)

Die Zahlen in den Klammern wurden wieder ermittelt, indem die Fälle, in denen nur fraglich fetale Erythrocyten gefunden werden konnten, abgezogen wurden.

Es wurden insgesamt 163 Frauen mit Frühaborten (Mens II⁺) - mens III) untersucht. Bei 35 von ihnen wurden fetale Zellen im Blut gefunden (Übertrittsrate: 21%).

+) Frühaborte M I sind im Untersuchungsmaterial nicht enthalten.

Bei 123 Frauen handelte es sich um Spätaborte (Mens IV - Mens VII). Bei ihnen wurden in 31 Fällen fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 26%).

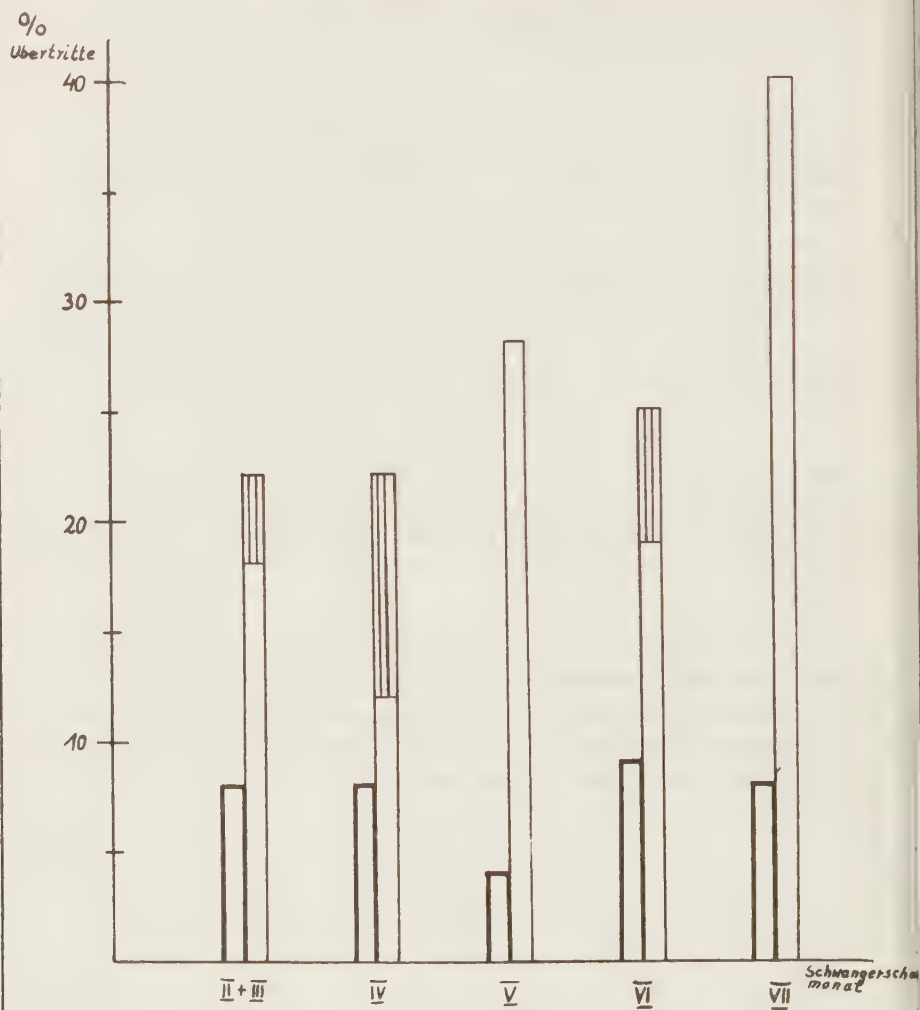
Die 5 Frauen mit einer Interruptio aus medizinischer Indikation wurden aus dieser Gegenüberstellung ausgenommen.

Dagegen wurde im Verlauf der Schwangerschaft in den einzelnen Monaten bei einer anderen Untersuchungsreihe folgende Übertrittshäufigkeit gefunden (31):

Schwanger- schaftsmonat	Anzahl der Fälle	Anzahl der Fälle mit Übertritten	%
I,II und III	58	5	8
IV	48	4	8
V	69	3	4
VI	83	8	9
VII	86	7	8

Wegen der geringen Zahl der untersuchten Fälle in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten wurden diese hier zusammen aufgeführt.

Aus dem Vergleich dieser beiden Untersuchungsreihen ergibt sich, daß ein fetomaternaler Übertritt von Erythrocyten im Verlaufe eines Abortgeschehens durchschnittlich zwei- bis dreimal häufiger vorkommt als im Verlauf der Schwangerschaft der hier untersuchten Frauen.



■ Übertrittshäufigkeit im Verlauf von Schwangerschaften (31)

□ Übertrittshäufigkeit im Verlauf von Fehlgeburten

▨ "Fraglich positive" Fälle

3. Fetomaternelle Blutübertritte vor und nach
Fruchtabgängen, Gesamtübersicht.

64 Frauen wurden vor und nach dem Fruchtabgang untersucht.

Bei 11 von ihnen wurden schon vor dem Fruchtabgang fetale Erythrocyten im Blut gefunden (Übertrittsrate: 17%).

Nach dem Fruchtabgang erhöhte sich die Zahl der positiven Fälle auf 12 (Übertrittsrate: 19%).

In 1 der positiven Fälle kam es nach dem Fruchtabgang zu einem Anstieg der übergetretenen fetalen Blutmenge.

Nur bei 2 Frauen wurde danach durch den Fruchtabgang ein fetomaternaler Blutübertritt ausgelöst (bei 3% der untersuchten Frauen).

4. Fetomaternelle Blutübertritte vor und nach
Kürettagen, Gesamtübersicht.

Insgesamt wurden bei den verschiedenen Abortformen 159 Frauen vor und nach der Kürettage auf das Vorkommen fetomaternaler Blutübertritte untersucht.

Bei 23 von ihnen wurden bereits vor der Kürettage fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 14 %). Nach der Kürettage stieg die Zahl der Frauen mit Übertritten auf 30 an (Übertrittsrate: 19 %).

Bei 6 Frauen, bei denen schon vor der Kürettage fetale Erythrocyten gefunden worden waren, wurde nach der Kürettage ein Anstieg der übergetretenen fetalen Blutmenge beobachtet.

Hinzukommen 2 Fälle, bei denen es durch die Kürettage erstmals zu fetomaternalen Blutübertritten kam, die aber in der Gesamtbetrachtung nicht in Erscheinung treten, da in 2 Fällen nur vor der Kürettage fetale Erythrocyten gefunden werden konnten.

Daraus ergibt sich, daß bei 15 der untersuchten 159 Frauen durch die Kürettage fetale Erythrocyten in die mütterliche Blutbahn übergetreten sind (bei 9 % der Frauen). Allerdings kam es nur bei 9 von ihnen durch die Kürettage zum ersten Mal im Verlauf der Fehlgeburt zu einem fetomaternalen Blutübertritt.

Wenn bei dieser Betrachtung diejenigen Fälle ausgeklammert werden, bei denen die Frucht zum Kürettagezeitpunkt schon längere Zeit abgestorben war ("Missed Abortion"), erhöht sich die durch die Kürettage ausgelöste Übertrittshäufigkeit auf 10%.

Bei der Aufgliederung der Fälle nach dem Abortalter wird deutlich, daß Kürettagen bei Spätaborten häufiger Blutübertritte auslösen als bei Frühaborten.

Frühaborte: 93 untersuchte Fälle, in 6 Fällen wurden durch die Kürettage Übertritte ausgelöst (in 6% der Fälle).

Spätaborte: 66 untersuchte Fälle, in 9 Fällen wurden Übertritte durch die Kürettage ausgelöst (in 14% der Fälle).

Es konnte also eine 8%ige Zunahme der durch Kürettagen ausgelösten Übertrittshäufigkeit bei Spätaborten gegenüber Frühaborten gefunden werden. Demgegenüber wurde bei der Gesamtbetrachtung aller Abortformen nur eine 5%ige Steigerung der Übertrittshäufigkeit bei Spätaborten gegenüber Frühaborten festgestellt.

5. Fetomaternalle Blutübertritte bei spontanen Aborten und bei "artifiziellen" Aborten

Es werden spontane Aborte den "artifiziellen" Aborten gegenübergestellt und die Übertrittshäufigkeit bei beiden Abortarten verglichen. Die Gruppe der "artifiziellen" Aborte setzt sich aus Interruptiones aus medizinischer Indikation und aus Fehlgeburten infolge illegaler Eingriffe zusammen.

a. Übertrittshäufigkeit bei artifiziellen Aborten.

Es werden neben den Interruptiones aus medizinischer Indikation nur solche Fälle in dieser Gruppe aufgeführt, bei denen entweder der klinische Befund eindeutige Hinweise ergab (wenn beispielsweise einzelne Fruchtteile bei der Kürettage gefunden worden waren), oder die Frau einen illegalen Eingriff selbst zugab.

92 Frauen, bei denen sicher ein Eingriff zum vorzeitigen Schwangerschaftsabbruch geführt hatte, wurden untersucht. Bei 27 von ihnen wurden fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 29%). Durchschnittlich waren 0,1 ml fetales Blut in den mütterlichen Kreislauf übergetreten.

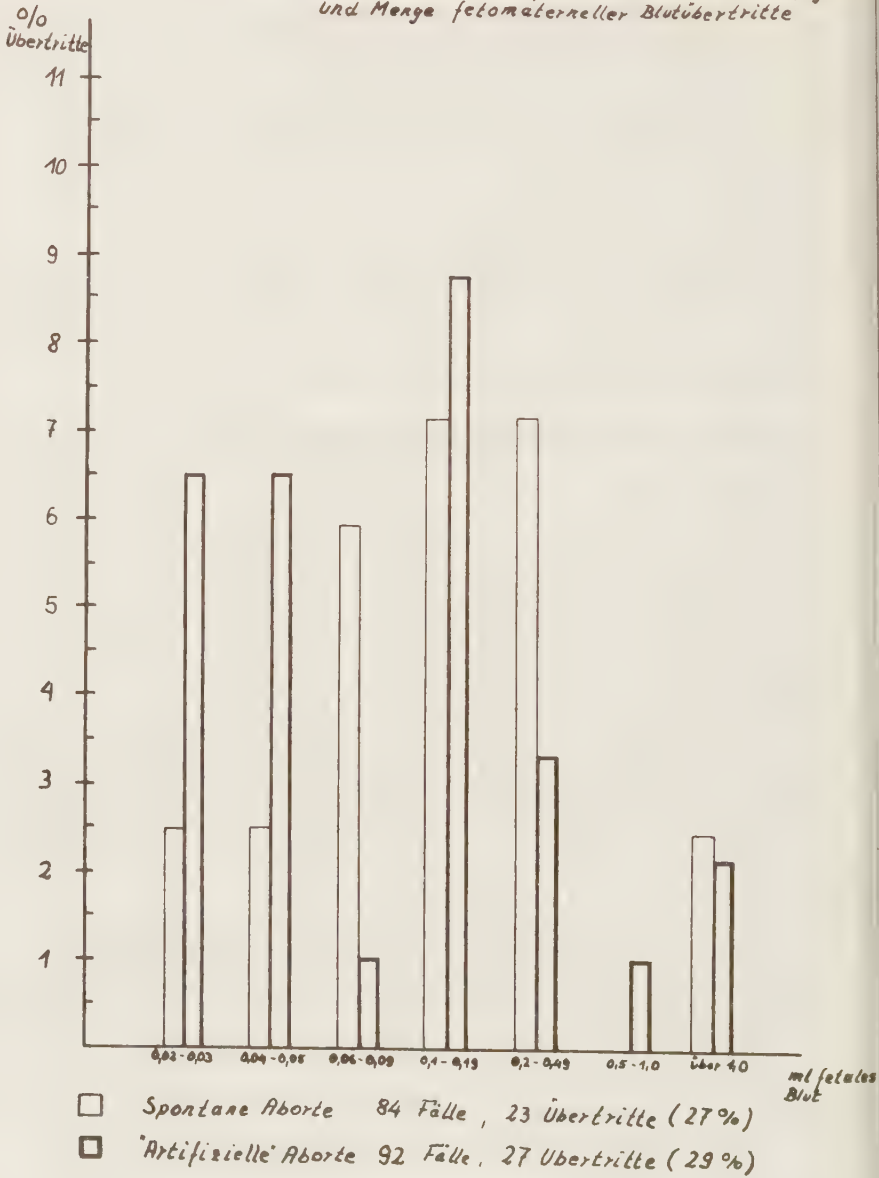
b. Übertrittshäufigkeit bei spontanen Aborten.

Als Spontanaborte wurden nur solche Fälle in diese Aufstellung aufgenommen, bei denen krankhafte Ursachen für die Fehlgeburt gefunden werden konnten oder bei denen dringend und glaubhaft ein Kinderwunsch nachgewiesen wurde und der klinische Befund mit den anamnestischen Erhebungen übereinstimmte. Unklare Fälle wurden nicht berücksichtigt. Bei vielen der in dieser Gruppe aufgeführten Fälle handelte es sich um drohende Fehlgeburten.

84 Frauen, bei denen es mit größter Wahrscheinlichkeit spontan zu drohenden, beginnenden, inkompletten und kompletten Fehlgeburten gekommen war, wurden untersucht. Bei 23 von ihnen konnten fetale Erythrocyten nachgewiesen werden (Übertrittsrate: 27%). Durchschnittlich waren 0,1 - 0,2 ml fetales Blut in den mütterlichen Kreislauf übergetreten.

Bei den unterschiedlichen Ursachen und Begleitumständen der Spontanaborte wurde in den einzelnen Fällen folgende Übertrittshäufigkeit gefunden:

Spontane und "artifizielle" Aborte: Häufigkeit und Menge fetomaternalen Blutübertritte



Ursachen, Begleitumstände	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle mit Übertritten	%
Lokale Ursachen (Cervixinsuff., Uterusanomalität, chron. Adnexitis)	21	5	(24)
Allgemeinerkrankungen (Lues, positive Sero- reaktionen auf Toxoplas- mose, Diabetes mellitus, hochfieberhafte extra- genitale Erkrankungen [†])	13	9	(70)
Blasenmole	4	-	(-)
Ursachen ungeklärt, keine besonderen Be- gleitumstände, aber dringender Kinder- wunsch	46	9	(20)

In dieser Aufstellung wurden 4 Fälle isoliert aufgeführt, bei denen der Fötus zum Zeitpunkt der Kürettage schon längere Zeit gestorben war und die Chorionzotten im Sinne einer Blasenmole entartet waren. Bei den anderen Frauen mit einer verhaltenen Fehlgeburt waren die Ursachen für das Absterben der Frucht nicht bekannt. Auffällig ist das häufige Vorkommen fetomaternaler Blutübertritte bei Frauen mit Allgemeinerkrankungen bei allerdings nur 13 untersuchten Fällen.

Beim Vergleich der fetalen Blutmengen, die bei den einzelnen Frauen mit spontanen und artifiziiellen Aborten übergetreten sind, ergibt sich folgendes Bild:

ml übergetre- tenes fetales Blut	Anzahl der Fälle		p - Anteil an der Gesamt- zahl der positiven Fälle	
	a.	b.	a.	b.
0,02 - 0,03	6	2	(22)	(9)
0,04 - 0,05	6	2	(22)	(9)
0,06 - 0,09	1	5	(4)	(22)
0,10 - 0,19	8	6	(30)	(26)
0,20 - 0,49	3	6	(11)	(26)
0,50 - 1,00	1	-	(4)	(-)
über 1,00	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>(7)</u>	<u>(9)</u>
	27	23	100/27	100/23

[†]) 1 Fall Bronchopneumonie, 2 Fälle citrige Tonsillitiden,
1 Fall Pyelonephritis

Deutliche Unterschiede der in den einzelnen Fällen spontaner und artifizieller Aborte übergetretenen Blutmenge bestehen nicht.

6. Fetomaternelle Blutübertritte bei
Fehlgeburten mit komplizierenden Faktoren.

Es ging bei dieser Aufstellung um die Frage, ob Faktoren, die den Verlauf der Fehlgeburt komplizieren, zu einer Erhöhung der Übertrittsrate führen.

Als komplizierende Faktoren werden nicht nur Entzündungen der Adnexen und Parametrien aufgeführt, sondern alle durch den Abort ausgelöste oder den Abort lokal komplizierende Erkrankungen.

Im einzelnen wurde das Augenmerk auf folgende Faktoren gerichtet:

Schwere Blutverluste, die zu einer Blutungsanaemie oder sogar zum hypovolaemischen Schock führten.

Akute Endometritis oder akute Anexitis.

Hochfieberhafter, septischer Abortverlauf.

55 Frauen, bei denen es im Verlauf der Fehlgeburt zu einer der aufgeführten Komplikationen kam, wurden untersucht.

Bei 17 von ihnen wurden fetale Erythrocyten im Blut gefunden (Übertrittsrate: 31%).

Demgegenüber beträgt die durchschnittliche Übertrittsrate bei den übrigen 226 Abortfällen nur 21%.

Danach führen den Abortverlauf komplizierende Faktoren zu einer Steigerung der Übertrittshäufigkeit. Die Fälle mit fetomaternalen Blutübertritten verteilen sich folgendermaßen auf die einzelnen Komplikationsarten:

Komplikationsart	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle mit Übertritten	%
Endometritis, Adnexitis	16	1	(6)
Hochfieberhafter Abort	28	13	(46)
Blutungsanaemie, Schock	5	1	(20)
Gonorrhoe	6	2	(33)

Besonders auffällig ist die große Zahl der Übertritte bei Frauen mit hochfieberhaften, septischen Abortverläufen. Bei 28 untersuchten Frauen wurden fast in der Hälfte der Fälle fetomaternelle Blutübertritte gefunden.

Folgende Blutmenge waren in den einzelnen Fällen übergetreten:

ml fetal. Blut	0,02-0,03	0,04-0,05	0,06-0,09	0,10-0,19	0,20-0,49
Zahl der Fälle	4	3	1	6	1
		insgesamt	15		
%-Anteil an der Gesamtzahl der positiven Fälle	(24)	(17)	(6)	(35)	(6)
		100 %	± 15 Fälle		

In 2 Fällen waren über 1,0 ml fetales Blut in die mütterliche Blutbahn übergetreten.

Die durchschnittlich übergetretene fetale Blutmenge beträgt 0,1 ml. Sie entspricht der durchschnittlich übergetretenen Blutmenge bei den übrigen Abortformen.

7. Fetomaternelle Blutübertritte bei unterschiedlicher Anzahl vorausgegangener Entbindungen.

Es wurde untersucht, ob die Anzahl vorausgegangener Entbindungen einen Einfluß auf die Häufigkeit und Größe fetomaterneller Blutübertritte während des jetzigen Abortgeschehens hat.

Folgende Übertrittshäufigkeit wurde bei Berücksichtigung der Geburtenanamnese in den einzelnen Gruppen ermittelt:

Entbindungen in der Anamnese	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle mit Übertritten	%
keine	116	23	(20)
1	88	17	(19)
2	42	14	(33)
3	18	5	(28)
4 und mehr	12	5	(42)

Es wurden bei Frauen, bei denen 2 oder mehr Entbindungen vorausgegangen waren, häufiger fetomaternelle Blutübertritte beobachtet als bei Frauen mit keiner oder nur 1 Entbindung in der Anamnese.

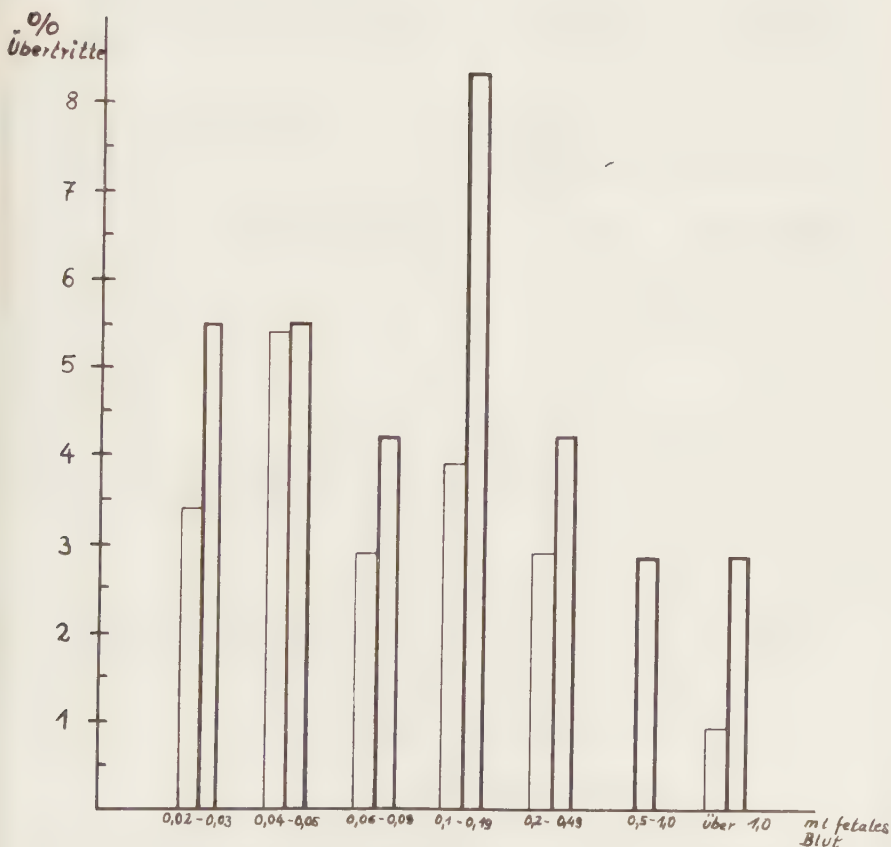
Bei der Betrachtung der in den einzelnen Fällen übergetretenen Blutmengen wurden zwei Gruppen gebildet:

Gruppe a. : Frauen mit keiner oder nur einer Entbindung in der Anamnese.

Gruppe b. : Frauen mit zwei oder mehr Entbindungen in der Anamnese.

ml übergetretenes fetales Blut	Anzahl der Fälle		% - Anteil an der Gesamt- zahl der positiven Fällen	
	a.	b.	a.	b.
0,02 - 0,03	7	4	(18)	(17)
0,04 - 0,05	11	4	(28)	(17)
0,06 - 0,09	6	3	(15)	(13)
0,10 - 0,19	8	6	(20)	(25)
0,20 - 0,49	6	3	(15)	(13)
0,50 - 1,00	-	2	(-)	(8)
über 1,00	2	2	(5)	(8)
	40	24	100% $\pm$ 40	100% $\pm$ 24

Häufigkeit und Menge fetomaterneller Blutübertritte bei unterschiedlicher Anzahl vorausgegangener Entbindungen.



□ Frauen mit keiner, oder einer vorausgegangenen Entbindung
204 Fälle, 40 Übertritte (19%)

■ Frauen mit zwei oder mehr vorausgegangenen Entbindungen
72 Fälle, 24 Übertritte (33%)

Mit zunehmender Zahl vorausgegangener Entbindungen wurde im Durchschnitt in den einzelnen positiven Fällen keine Zunahme der übergetretenen fetalen Blutmenge gefunden.

8. Fetomaternelle Blutübertritte bei unterschiedlicher Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten.

Es wurde weiter untersucht, ob die Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten einen Einfluß auf die Häufigkeit und Größe fetomaternaler Blutübertritte während des jetzigen Abortgeschehens hat.

Folgende Übertrittshäufigkeit wurde bei Berücksichtigung der Fehlgeburtenanamnese in den einzelnen Gruppen ermittelt:

Fehlgeburten in der Anamnese	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle mit Übertritten	%
angeblich keine	161	31	(19)
1	64	18	(28)
2	28	8	(29)
3	10	2	(20)
mehr als 3	9	5	(55)

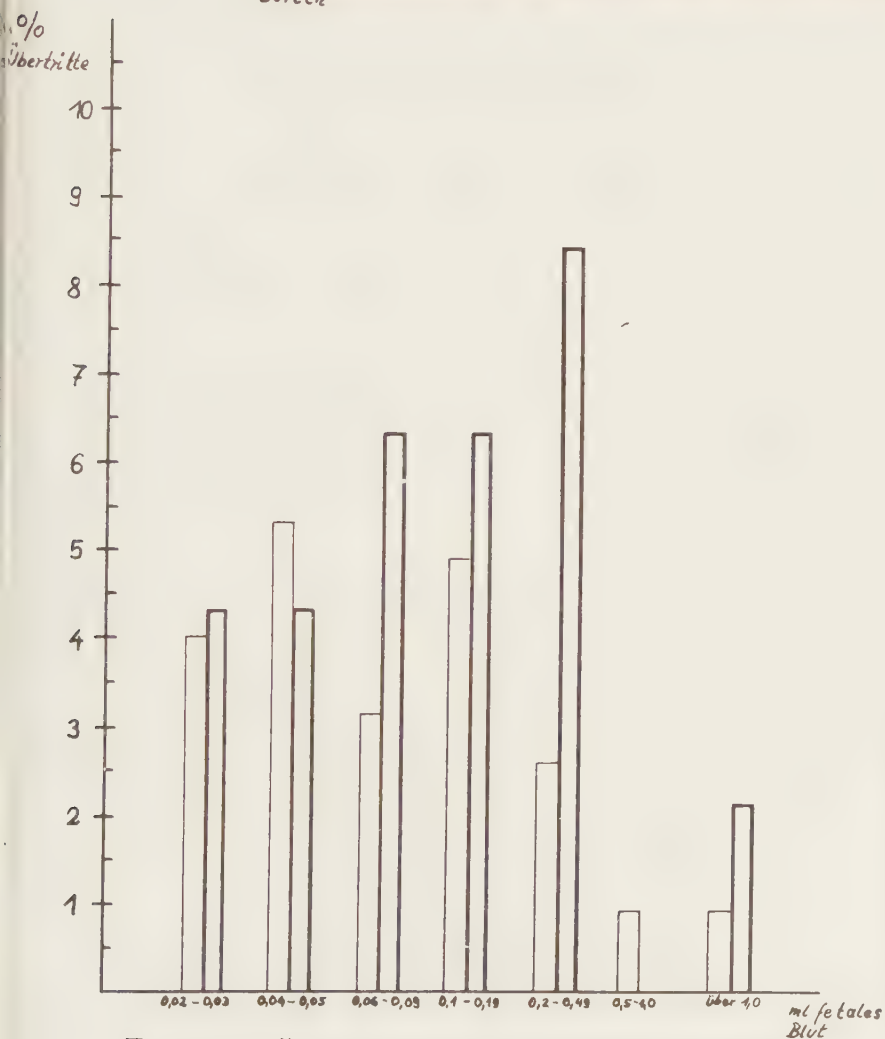
Auch hier wurden fetomaternelle Blutübertritte bei den Frauen häufiger beobachtet, bei denen schon Fehlgeburten vorausgegangen waren.

Bei Betrachtung der in den einzelnen Fällen übergetretenen Blutmengen wurden wieder zwei Gruppen gebildet:

Gruppe a.: Frauen mit keiner oder nur einer Fehlgeburt in der Anamnese.

Gruppe b.: Frauen mit zwei oder mehr Fehlgeburten in der Anamnese.

Häufigkeit und Menge fetomaternalen Blutübertritte bei unterschiedlicher Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten

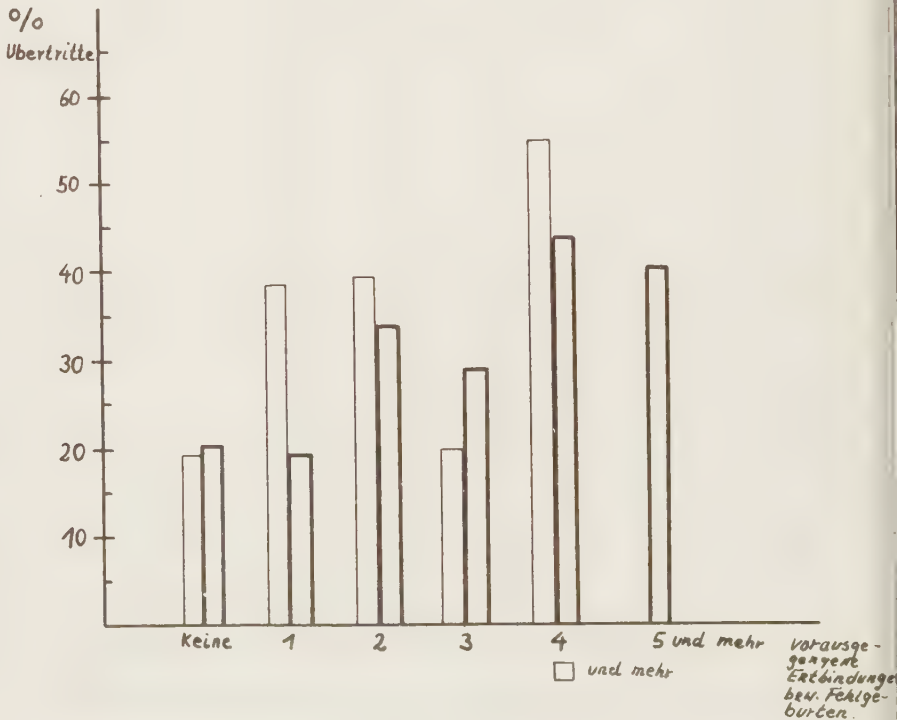


- ☐ Frauen mit Keiner oder nur einer vorausgegangenen Fehlgeburt
225 Fälle, 49 Übertritte (22%)
- ☐ Frauen mit zwei oder mehr Fehlgeburten in der Anamnese
47 Fälle, 15 Übertritte (32%)

Fetomaternelle Blutübertritte bei unterschiedlicher Anzahl vorausgegangener Entbindungen und Fehlgeburten.

□ Vorausgegangene Fehlgeburten

□ Vorausgegangene Entbindungen



ml übergetretenes fetales Blut	Anzahl der Fälle		% Anteil an der Gesamt- zahl der positiven Fälle	
	a.	b.	a.	b.
0,02 - 0,03	9	2	(18)	(13)
0,04 - 0,05	12	2	(24)	(13)
0,06 - 0,09	7	3	(14)	(20)
0,10 - 0,19	11	3	(22)	(20)
0,20 - 0,49	6	4	(12)	(27)
0,50 - 1,00	2	-	(4)	(-)
über 1,00	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>(4)</u>	<u>(7)</u>
	49	15	100% 49	100% 15

Die in beiden Gruppen durchschnittlich übergetretenen Blutmen-
gen unterscheiden sich nicht wesentlich von einander.

9. Fetomaternelle Blutübertritte bei Frauen unterschiedlichen Alters.

Die Fälle mit fetomaternalen Blutübertritten verteilen sich
folgendermaßen auf die unterschiedlichen Altersstufen der
untersuchten Frauen:

Alter der Frauen	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle mit Übertritten	%
bis 20 Jahre	20	4	(20)
20-30 Jahre	163	29	(18)
über 30 Jahre	88	31	(35)

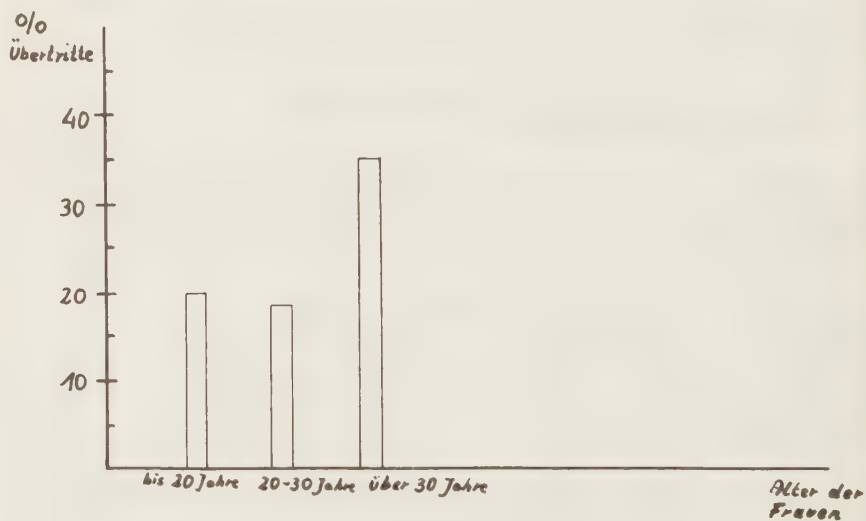
Auffällig ist eine deutliche Zunahme der Übertrittshäufigkeit
bei Frauen jenseits des 30. Lebensjahres.

Zur Betrachtung der bei den einzelnen Fällen übergetretenen
fetalen Blutmengen wurden zwei Gruppen gebildet:

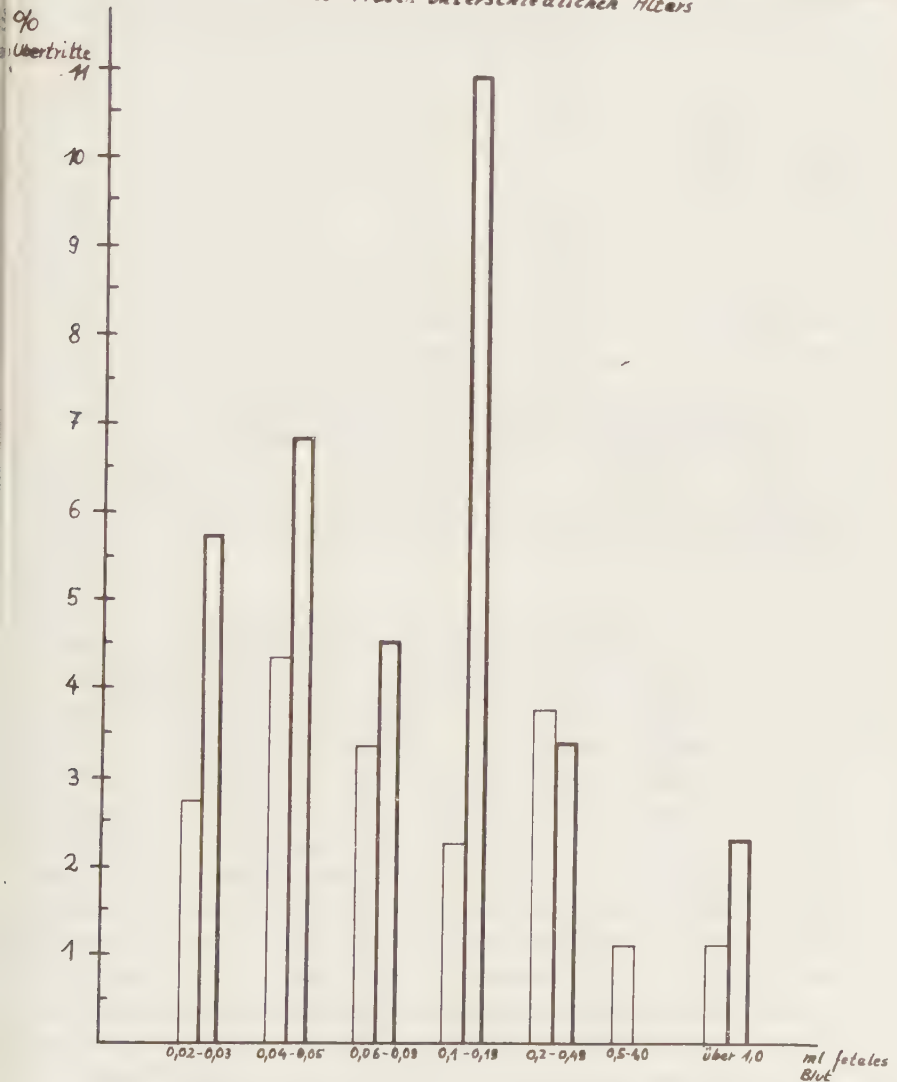
Gruppe a.: Frauen bis zum 30. Lebensjahr.

Gruppe b.: Frauen jenseits des 30. Lebensjahres.

Lebensalter und Übertrittshäufigkeit



Häufigkeit und Menge fetomaterneller Blutübertritte bei Frauen unterschiedlichen Alters



- Frauen bis zum 30. Lebensjahr 183 Fälle, 33 Übertritte (18%)
- Frauen jenseits des 30. Lebensjahres 88 Fälle, 31 Übertritte (35%)

ml übergetretenes fetales Blut	Anzahl der Fälle		%Anteil an der Gesamt- zahl der positiven Fälle	
	a.	b.	a.	b.
0,02 - 0,03	5	5	(12)	(16)
0,04 - 0,05	8	6	(27)	(22)
0,06 - 0,09	6	4	(18)	(12)
0,10 - 0,19	4	10	(12)	(32)
0,20 - 0,49	7	3	(21)	(10)
0,50 - 1,00	2	-	(6)	(-)
über 1,00	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>(6)</u>	<u>(6)</u>
	34	30	100% $\approx$ 34	100 % $\approx$ 30

Eine Zunahme der in den positiven Fällen durchschnittlich übergetretenen fetalen Blutmenge konnte bei Frauen jenseits des des 30. Lebensjahres dagegen nicht beobachtet werden.

10. Fetomaternelle Blutübertritte bei Berücksichtigung der Blutgruppen der untersuchten Frauen.

Es wurde untersucht, ob die Häufigkeit fetomaternalen Blutübertritte bei unterschiedlichen mütterlichen Blutgruppen verschieden ist.

Fußend auf der Theorie von Race und Sanger, nach der es bei einer Blutgruppeninkompatibilität zwischen Kind und Mutter zu einer Zerstörung der kindlichen Erythrocyten durch mütterliche Antikörper kommen kann, konnte Reepmaker nachweisen, daß eine ABO-Inkompatibilität zwischen Mutter und Frucht eine Rh-Immunisierung verhindern kann. (63) Mollison beschrieb Fälle, in denen es bei entsprechend hohem Antikörpertiter in wenigen Minuten zu einer Zerstörung inkompatibler Zellen kam. (58) Danach müßten auch bei dieser Untersuchung in inkompatiblen Fällen übergetretene fetale Erythrocyten bei entsprechend hohem Antikörpertiter mehr oder weniger schnell zerstört werden und so dem Nachweis mit der Kleihauer-Betke Methode entgehen. Es wäre also in inkompatiblen Fällen eine scheinbar niedrigere Übertrittsquote als in den übrigen Fällen zu erwarten, zumal nach dem Fruchtabgang und nach der Kürettage 24

Stunden bis zur Blutabnahme verstrichen. Leider liegen bei dieser Untersuchung die Blutgruppen der Früchte nicht vor. Trotzdem können aus der Blutgruppe der Mutter und der Übertrittsrate entsprechende Schlüsse gezogen werden, wenn folgende Überlegung angestellt wird:

Bei Müttern mit der Blutgruppe AB kann es im ABO-System zu keiner Unverträglichkeit kommen.

Bei Müttern mit der Blutgruppe O kann es bei drei möglichen Paarungen (Kind A, B oder O) in zwei Fällen zu Unverträglichkeiten kommen (Kind A oder B). Bei Müttern mit der Blutgruppe A oder B kann es bei vier möglichen Paarungen jeweils in zwei Fällen zu Unverträglichkeiten kommen.

Bei Müttern mit der Blutgruppe x-rh-negativ sind auf Grund der Häufigkeitsverteilung Rh : rh eher Unverträglichkeiten zu erwarten als bei Müttern mit der Blutgruppe x-Rh-positiv.

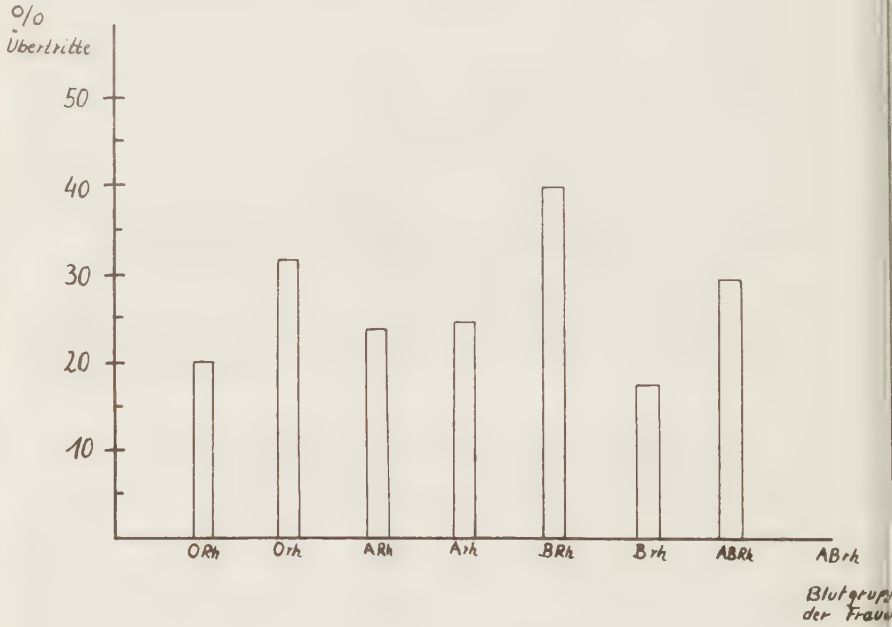
Danach wäre also zu erwarten, daß bei Frauen mit der Blutgruppe AB-Rh scheinbar am häufigsten fetomaternelle Blutübertritte vorkommen, bei Frauen mit der Blutgruppe O-rh aber am seltensten.

Bei dieser Untersuchung ergab sich folgendes Bild:

Blutgruppe der Mutter	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle mit Übertritten	%
O Rh	102	20	(20)
O rh	13	4	(31)
A Rh	91	21	(23)
A rh	21	5	(24)
B Rh	18	7	(39)
B rh	6	1	(17)
AB Rh	17	5	(29)
AB rh	3	-	-

Es liegen nur wenige Fälle mit der Blutgruppe AB vor. Eine deutlich höhere Übertrittsrate konnte in diesen Fällen nicht gefunden werden, wie auch bei Frauen mit der Blutgruppe O

Blutgruppe der Frauen und Häufigkeit fetomaternaler Blutübertritte



nicht deutlich seltener fetomaternelle Blutübertritte beobachtet wurden. Im Gegenteil fällt die hohe Übertrittsrate bei Frauen mit der Blutgruppe O rh auf. Dieser Befund wird noch überraschender, wenn die Schwangerschafts- und Abortanamnese der vier Frauen mit der Blutgruppe O rh, bei denen Blutübertritte gefunden wurden, berücksichtigt wird: In drei Fällen sind ein bis zwei Geburten und ein bis zwei Fehlgeburten vorausgegangen, bei einer Frau war die jetzige Schwangerschaft die erste. Bei drei der vier positiven Fälle ist demnach eine schon bestehende Immunisierung im ABO- oder Rh-Blutgruppensystem möglich gewesen.

11. Fetomaternelle Blutübertritte bei Frauen, die in Mittelmeerländern geboren wurden. -

Bei bestimmten congenitalen und erworbenen Krankheiten, insbesondere Blutkrankheiten, kann es zu einem Persistieren der Hb F - Bildung auch im Erwachsenenalter oder zu einer neu auftretenden vermeintlichen Hb F - Synthese im Erwachsenenalter kommen. So wird eine vermehrte Hb F Produktion bei einigen Formen hämolytischer Anaemien, bei Leukosen und bei der hereditären Persistenz von Hb F beobachtet. (22,43,48,50,80)

Bei hohem Hb F Anteil kann es dann bei der Kleinhauer-Betke Methode zu einer Anfärbung mütterlicher Erythrocyten kommen, die der Färbung der in dieser Arbeit als fraglich fetale Erythrocyten bezeichneten Zellen nahekommt. Bei der hereditären Persistenz von Hb F kann der Hb F Anteil am Gesamthämoglobin der Erythrocyten bis zu 40% betragen. Allerdings ist hier der Hb F Anteil gleichmäßig auf die gesamte Erythrocytenpopulation verteilt, so daß sich alle mütterlichen Erythrocyten entsprechend anfärben. Bei dieser Untersuchungsreihe kam es in wenigen Fällen zu einer ähnlichen Färbung, die auf eine fehlerhafte Färbetechnik zurückgeführt wurde. Solche Fälle wurden nicht in die Beurteilung einbezogen.

Derartige Erkrankungen sind so selten, daß sie bei einer solchen Untersuchungsreihe das Ergebnis kaum merklich beeinflussen. (88)

Im Mittelmeerraum ist eine Form der haemolytischen Anaemie weit verbreitet: Die Thalassaemia minor. Da 24 Frauen dieser Untersuchungsreihe aus Mittelmeerländern stammten (meist türkische Gastarbeiterinnen), wurde diese Gruppe isoliert betrachtet. Das Thalassaemie-Gen soll der Bildung von Hb A durch Synthesestörung der β -Globulinkette entgegenwirken. Dadurch persistiert kompensatorisch das fetale Hb und macht einen erhöhten Prozentsatz am Gesamthämoglobin aus und zwar bei der heterozygoten Thalassaemia minor oder minima 3% - 5%, in den seltensten Fällen darüber. (22,48,80) Dabei ist hier der Hb F Anteil auf e i n z e l n e Erythrocyten verteilt, bei denen dann der Hb F Gehalt wesentlich höher ist. (40)

Es ging hier um die Frage, ob bei diesen 24 Frauen der Anteil der in dieser Arbeit als fraglich fetale Erythrocyten bezeichneten Zellen größer ist als bei den übrigen Frauen.

Bei den 24 Frauen wurden in 9 Fällen fetale Erythrocyten gefunden (Übertrittsrate: 38%). Bei 3 der 9 Frauen wurden nur fraglich fetale Erythrocyten gefunden. Das entspricht einem Anteil von 33% der positiven Fälle gegenüber einem Anteil von 20% bei den übrigen Frauen. In allen Fällen waren nur einzelne Erythrocyten angefärbt, alle übrigen waren vollständig "eluiert". Der Anteil fraglich fetaler Erythrocyten ist bei diesen Frauen demnach etwas größer als bei den übrigen Frauen.

IV. D i s k u s s i o n.

286 Frauen mit Schwangerschaftsabbrüchen in den ersten 28 Wochen der Schwangerschaft wurden auf fetomaternelle Blutübertritte mit der Methode nach Kleihauer-Betke untersucht.

Insgesamt konnten in 66 Fällen (23%) bei den verschiedenen Abortformen zu den verschiedenen Zeitpunkten des Abortgeschehens Hb F haltige Erythrocyten in der mütterlichen Blutbahn nachgewiesen werden.

Der Vergleich dieser Gesamtaussage mit den Ergebnissen anderer Untersucher hat insofern nur eine begrenzte Aussagekraft, als die Kleihauer-Betke Methode in verschiedenen Modifikationen angewendet wird, die zu unterschiedlichen Gesamtergebnissen führen müssen (unterschiedliche pH-Werte der Pufferlösung (25), unterschiedliche Blutentnahmetechnik (Verdünnungseffekt bei der Verwendung von Citratblut) (25,54,56), unterschiedliche Beurteilung und Auswertung der Präparate (14,24,38,54,56,69,77 und andere).

So fanden einige Untersucher schon im Verlauf normaler Schwangerschaften in den einzelnen Schwangerschaftsmonaten Hb F haltige Erythrocyten bei bis zu 29% der untersuchten Frauen (6). Freese fand je nach der angewandten Auswahltechnik in 15% beziehungsweise sogar in 43% der Fälle Hb F haltige Erythrocyten im Blut Schwangerer. (24)

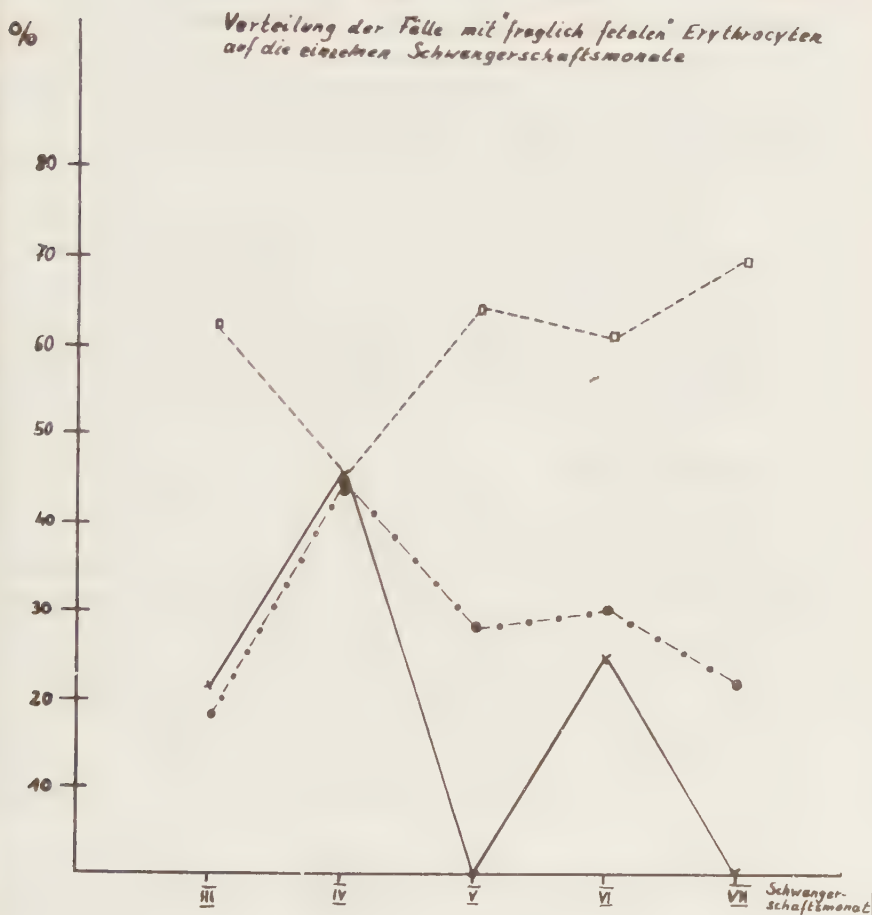
Dagegen wurde bei einer Untersuchung mit der auch in dieser Untersuchungsreihe angewandten Technik im Verlauf der ersten 7 Schwangerschaftsmonate nur in durchschnittlich 7% der Fälle ein fetomaternaler Blutübertritt gefunden. (31) Clayton fand bei seinen Untersuchungen in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten in keinem der untersuchten Fälle fetale Erythrocyten, im 4. bis 7. Schwangerschaftsmonat in 5% bis 10% der Fälle. Seine Untersuchungsergebnisse lassen sich am besten zum Vergleich heranziehen, da er Frauen mit pathologischen Schwangerschaftsverläufen und insbesondere drohenden Fehlgeburten von seinen

Untersuchungen ausnahm.(13,14) Dementsprechend unterschiedlich sind auch die Ergebnisse der einzelnen Untersucher, die bisher die Häufigkeit fetomaternalen Blutübertrittes nach vorzeitigen Schwangerschaftsabbrüchen untersucht haben. So schwanken die Angaben über die Übertrittshäufigkeit nach Spontanaborten zwischen 6% (56) und 36% (54).

Bei der in dieser Untersuchung gefundenen Übertrittshäufigkeit von 23% (66 Fälle) sind einige Fälle enthalten (13 Fälle), bei denen nur Zellen gefunden werden konnten, die als fraglich fetale Erythrocyten bezeichnet wurden. Ohne sie würde sich die gefundene Gesamtübertrittshäufigkeit auf 19% verringern. Einige Untersucher empfehlen aus den in der Einleitung beschriebenen Gründen, keine derartigen Zellen in die Beurteilung einzubeziehen (6,89).

In diesem Zusammenhang erscheint folgendes Untersuchungsergebnis aufschlußreich: Bei dieser Untersuchungsreihe sind die positiven Fälle, in denen nur fraglich fetale Erythrocyten gefunden werden konnten, zu durchschnittlich 18% (12 Fälle, in denen nur fraglich fetale Erythrocyten gefunden werden konnten von insgesamt 66 positiven Fällen) an der Gesamtzahl der positiven Fälle in den einzelnen Schwangerschaftsmonaten beteiligt. Bei Aborten im 4. Schwangerschaftsmonat beträgt ihr Anteil an der Anzahl positiver Fälle aber 46%. Gerade in diesem Monat werden fast die Hälfte der fetalen Erythrocyten von Mischzellen gestellt, die überwiegend Hb F, daneben aber auch HbA enthalten, und deren Aussehen den als fraglich fetale Erythrocyten bezeichneten Zellen entspricht.(82) Andererseits entsprechen übergetretene fetale Blutmengen von 0,02 - 0,04 ml, die in etwa 40% der positiven Fälle im 4. Schwangerschaftsmonat gefunden wurden, bei der in dieser Untersuchung angewandten Auswertungstechnik 1 - 2 fetalen Zellen im ausgewählten Bezirk des Ausstrichs.

Wenn außerdem noch das Verhalten gealterter fetaler Erythrocyten bei der Färbetechnik nach Kleihauer-Betke berücksichtigt wird (14), erscheint es berechtigt, auch die in dieser Arbeit als fraglich fetale Erythrocyten bezeichneten Zellen in die Beurteilung einzubeziehen. Denn gerade bei Fehlgeburten ist der mögliche Übertritt



x—x %-Anteil 'fraglich positiv' Fälle an der Gesamtzahl positiver Fälle

o—o %-Anteil der Mischzellen (überwiegend Hb enthaltend) an der Gesamterthrocytenpopulation des Fetus¹⁾

□---□ %-Anteil der ausschließlich Hb-F haltigen Erythrocyten an der Gesamterthrocytenpopulation des Fetus²⁾

* Nach Vartiainen

zeitpunkt häufig ungewiß (beispielsweise bei drohenden Aborten mit schon längere Zeit bestehenden Blutungen), so daß auch der Nachweis schon älterer fetaler Zellen wichtig sein kann, zum anderen kommt es auf den Nachweis fetaler Erythrocyten in den ersten beiden Dritteln der Schwangerschaft an, in denen die beschriebenen Mischzellen mit überwiegendem Hb-F-Anteil und kleinem Hb-A-Anteil besonders häufig vorkommen.

Neben der Gesamtübertrittshäufigkeit bei Fehlgeburten ist insbesondere die Frage interessant, in welchem Stadium der Fehlgeburt es in den einzelnen Fällen am häufigsten zu fetomaternellen Blutübertritten kommt. So konnten bei der Geburt besonders häufig in der Austreibungs- und Placentau löungsperiode Blutübertritte beobachtet werden. (69)

Bei Fehlgeburten kommt es nach dieser Untersuchung während des Fruchtabganges nur selten zu einer fetomaternellen Blutung. Nur bei 3% der untersuchten Frauen wurde durch den Fruchtabgang ein fetomaterneller Blutübertritt ausgelöst: Entweder wurden in diesen Fällen nach dem Fruchtabgang erstmals fetale Erythrocyten gefunden, oder die übergetretene fetale Blutmenge war nach dem Fruchtabgang angestiegen. Dagegen wurden bei 17% der Fälle schon vor dem Fruchtabgang fetale Erythrocyten im mütterlichen Blut gefunden.

Eine hohe Übertrittsrate war als Folge einer Kürettage zu erwarten.

Bei 159 vor und nach der Kürettage untersuchten Frauen wurden in 15 Fällen durch die Kürettage ausgelöste fetomaternelle Blutungen festgestellt (bei 9% der Frauen). Nur bei 9 von ihnen wurden nach der Kürettage erstmals fetale Erythrocyten im Blut nachgewiesen.

Auf die einzelnen Abortformen verteilen sich diese Fälle folgendermaßen:

67 Frauen waren mit einem inkompletten Abort in die Klinik gekommen. Bei 5 von ihnen kam es durch die Kürettage erstmals zu einer fetomaternalen Blutung, bei 2 von ihnen kam es durch die Kürettage zu einer erneuten fetomaternalen Blutung. Demnach wurde bei 10% der Frauen mit einem inkompletten Abort durch die Kürettage eine fetomaternelle Blutung ausgelöst. 62 Frauen waren mit einem drohenden Abort in die Klinik gekommen. Bei 3 von ihnen kam es durch die Kürettage erstmals zu einer fetomaternalen Blutung. Bei 2 von ihnen kam es zu einer erneuten Blutung. Demnach wurde bei 8% der Frauen mit einem drohenden Abort durch die Kürettage eine fetomaternelle Blutung ausgelöst. Allerdings war bei 14 Frauen zum Zeitpunkt der Kürettage die Frucht schon längere Zeit abgestorben. Ohne diese Fälle erhöht sich die durch die Kürettage ausgelöste Übertrittshäufigkeit auf ebenfalls 10%.

25 Frauen waren mit einem beginnenden Abort in die Klinik gekommen. Nur bei 1 von ihnen kam es durch die Kürettage erstmals zu einer fetomaternalen Blutung, bei einer weiteren Frau kam es zu einer erneuten Blutung. Demnach wurde bei 8% der Frauen mit einem beginnenden Abort durch die Kürettage eine fetomaternelle Blutung ausgelöst.

Bei 5 Frauen handelte es sich um eine Interruptio aus medizinischer Indikation. Bei 1 von ihnen wurde durch die Kürettage eine fetomaternelle Blutung ausgelöst.

Insgesamt gesehen unterscheidet sich die durch die Kürettage ausgelöste Übertrittshäufigkeit bei den unterschiedlichen Abortformen nicht wesentlich.

Nach dieser Untersuchung war die Kürettage nur bei einem kleinen Teil der Frauen die primäre Ursache für einen fetomaternellen Blutübertritt im Verlauf der Fehlgeburt. In vielen Fällen wurden dagegen schon vor der Kürettage fetale Erythrocyten gefunden. Bei einer zusammenfassenden Betrachtung ergab

sich folgendes Bild: Vor der Kürettage wurden bei 14 % der untersuchten Frauen fetale Erythrocyten gefunden. Nach der Kürettage konnten bei 19% der Frauen fetale Erythrocyten nachgewiesen werden.

Dabei muß berücksichtigt werden, daß in den meisten untersuchten Fällen mit der Kürettage nur noch Placentarestes entfernt wurden, die bei illegalen Schwangerschaftsunterbrechungen zudem häufig noch sehr alt waren. Bei diesen Frauen lag der erste Eingriff an der noch lebenden Frucht zum Untersuchungszeitpunkt schon längere Zeit zurück. Nur bei 19 Frauen wurde bei der Kürettage die ganze Frucht entfernt. Dabei konnte erwartungsgemäß in den 14 Fällen mit schon längere Zeit abgestorbenen Früchten kein durch die Kürettage verursachter Übertritt festgestellt werden. 5 Fälle mit einer Interruptio aus medizinischer Indikation reichen zu einer Beurteilung nicht aus.

Dementsprechend wird von verschiedenen Autoren, deren Untersuchungsmaterial sich überwiegend oder ausschließlich aus Fällen zusammensetzt, in denen mit der Kürettage die gesamte Frucht entfernt wurde, eine höhere durch die Kürettage ausgelöste Übertrittsrate beschrieben. So fand Pontuch eine vierfache Steigerung der Übertrittsrate nach Kürettagen (61), Gellen beschrieb eine Verdopplung der Übertrittshäufigkeit (von 12% auf 24%) nach Kürettagen bei Interruptiones im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat (25). Matthews fand nach Kürettagen bei Interruptiones sogar eine Zunahme der Häufigkeit fetomaternaler Blutübertritte um 24% (von 2% auf 26%), nach Kürettagen bei Spontanaborten aber nur eine Zunahme um 1% (von 5% auf 6%).(56) Fälle mit illegaler Schwangerschaftsunterbrechung sind in seinem Krankengut nicht enthalten. Von Thomsen und Krebs wird eine unterschiedliche Übertrittshäufigkeit nach Kürettagen bei Frühaborten (8,8%) und Spätaborten (18,8%) beschrieben. (47) Eine ähnliche Steigerung der Über-

trittsneigung nach Kürettagen bei Spätaborten wurde auch bei dieser Untersuchung festgestellt: Von 93 Frauen mit Frühaborten wurden in 6 Fällen (6%) fetomaternelle Blutungen durch die Kürettage ausgelöst, von 66 Frauen mit Spätaborten in 9 Fällen (14%).

Auch bei der Gesamtgegenüberstellung aller Abortformen läßt sich eine wenn auch kleinere Zunahme der Häufigkeit fetomaternalen Blutungen bei Spätaborten gegenüber Frühaborten feststellen: Und zwar von 21% bei Frühaborten auf 26% bei Spätaborten.

Clayton fand auch im Verlauf normaler Schwangerschaften mit zunehmendem Schwangerschaftsalter eine zunehmende Häufigkeit fetomaternalen Blutübertritte. (13)

Er erklärte sie mit der größer werdenden Placentaoberfläche und der zunehmenden uterinen Aktivität gegen Ende der Schwangerschaft, die zunehmend zur Entwicklung mikroskopischer Kapillarschäden in der Placenta führen soll. Dementsprechend stieg die Übertrittshäufigkeit bei seinen Untersuchungen auch erst jenseits der 28. Schwangerschaftswoche stärker an. Möglicherweise spielt diese uterine Aktivität bei Fehlgeburten schon in früheren Schwangerschaftsmonaten eine Rolle. So wird ja auch mit zunehmendem Abortalter der Abortablauf immer geburtsähnlicher. Matthews fand bei seinen Untersuchungen allerdings keine deutliche Zunahme der Häufigkeit fetomaternalen Blutübertritte bei Spätaborten. (56)

Ein überraschendes Ergebnis hatte eine Gegenüberstellung spontanen und "artifiziieller" Aborte (Interruptiones aus medizinischer Indikation und illegale Schwangerschaftsunterbrechungen). In 29% der Fälle mit artifiziiellen Aborten und in 27% der Fälle mit spontanen Aborten wurden fetomaternalen Blutübertritte gefunden. Bei der Betrachtung der Begleitumstände der Spontanaborte fiel die Häufung von Übertritten bei Frauen mit positiven Seroreaktionen auf Toxoplasmose, Erkrankungen an Mues und Diabetes mellitus und bei Frauen mit hochfieberhaften extragenitalen Erkrankungen auf. Auch Krieg fand bei seinen

Untersuchungen eine Häufung fetomaternalen Übertritts nach der Geburt bei Frauen mit Diabetes mellitus und fieberhaften Erkrankungen in der Spätschwangerschaft.(48)

Bei 4 Frauen mit einer Blasenmole konnten in keinem Fall Hb F haltige Erythrocyten gefunden werden. Nach den Untersuchungen von Torretta(79), der bei Frauen mit Blasenmolen und entsprechend hoher Gonadotropinproduktion einen gegenüber normalen Schwangeren verdoppelten bis verfünffachten Gehalt an alkaliresistentem Hb im Blut feststellte, mußte auch in diesen 4 Fällen das Vorkommen Hb F haltiger mütterlicher Erythrocyten erwartet werden. Doch scheint das in diesen Fällen von der Mutter selbst produzierte Hb F bei der hier angewandten Methodik den Nachweis fetaler Erythrocyten nicht zu stören. Insbesondere konnten auch keine von den Zellen gefunden werden, die in dieser Untersuchung als fraglich fetale Erythrocyten bezeichnet wurden. Überraschend war nun der geringfügige Unterschied in der Übertrittshäufigkeit zwischen spontanen und artifiziellen Aborten. Es wäre doch zu erwarten gewesen, daß es bei Manipulationen an der Frucht leicht zu Einrissen der Placentamembran und somit zu einer offenen Kommunikation zwischen mütterlichem und kindlichem Kreislauf kommen kann. Entsprechend kommt es ja auch nach übereinstimmenden Untersuchungen bei geburtshilflichen Eingriffen und Operationen wie Sectio caesaria, Vakuum- und Zangenentbindung (45,52,69,85,88) und bei Manipulationen an der Placenta wie manuelle Lösung, Crede Handgriff und andere (4, 38,67,88) zu einer höheren Übertrittsrate als bei Spontangeburt.

Nun ist die Übertrittsrate bei artifiziellen Aborten wie erwartet hoch (29%). Matthews fand sogar nur nach Interruptiones nur in 26% der Fälle Übertritte (56), Krebs in 24,5% der Fälle (46).

Überraschend hoch ist aber auch die Übertrittsrate bei Spontanaborten (27%). Matthews fand dagegen bei Spontanaborten nur in 6% der Fälle fetomaternelle Blutübertritte. Möglicherweise ist bei einigen der als "Spontanaborte" aufgeführten Fälle doch zunächst eine künstliche Schwangerschaftsunterbrechung versucht worden. So wurde besonders in einigen Fällen mit drohenden Aborten, in denen klinische Anhaltspunkte fehlten, die Diagnose Spontanabort nur nach den Angaben der Frau gestellt, die glaubhaft einen Kinderwunsch angegeben hatte. Doch sind das nur wenige Fälle. Der große Unterschied erklärt sich folgendermaßen: Matthews führte als Spontanaborte nur solche Fälle an, bei denen es erregt zum Abbruch der Schwangerschaft mit nachfolgender Kürettage kam. In diese Untersuchung wurden aber auch Frauen einbezogen, die mit einem drohenden Abort in die Klinik gekommen waren, deren Schwangerschaft aber im Beobachtungszeitraum erhalten blieb. Gerade bei diesen Frauen wurden aber am häufigsten fetomaternelle Blutübertritte gefunden: In 40% der untersuchten Fälle.

Auch bei der Gesamtbetrachtung der drohenden Fehlgeburten wurden im Vergleich zu anderen Abortformen bei dieser Gruppe am häufigsten fetomaternelle Blutübertritte gefunden und zwar in 29% der Fälle gegenüber 17% bei inkompletten Aborten. Auch bei Frauen, die mit einem beginnenden Abort in die Klinik gekommen waren, war die Übertrittshäufigkeit hoch: 24%, bei allerdings nur 42 untersuchten Fällen. In dieser Gruppe sind viele Frauen mit einem zunächst drohenden Abort enthalten, deren Schwangerschaft gerade zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr aufzuhalten war.

In dieser Untersuchungsreihe wurden nur 5 Interruptiones aus medizinischer Indikation untersucht. In einem Fall wurden allerdings schon vor dem Eingriff fetale Erythrocyten gefunden. Nach der Kürettage kam es zu einem geringfügigem Anstieg der übergetretenen fetalen Blutmenge. Eine Beurteilung dieser wenigen Fälle ist nicht möglich. Von osteuropäischen und englischen

Autoren wird eine durchschnittliche Übertrittshäufigkeit bei Interruptiones von 20% - 25% angegeben. (25,54,56,61) Sie soll nach Vakuumaspirationen niedriger sein als nach der herkömmlichen Kürettage, die deshalb von verschiedenen Seiten zur Verminderung des Immunisationsrisikos auch im ABO-Blutgruppensystem bei Interruptiones empfohlen wird. (17,28,55,78) Bei der isolierten Betrachtung einer Gruppe von Frauen mit einer drohenden Fehlgeburt, die bei zunächst erhaltener Schwangerschaft über einen längeren Zeitraum bluteten, wurde sogar eine Übertrittshäufigkeit von 41% gefunden. Bei 21 % dieser Fälle stieg die übergetretene fetale Blutmenge bei Kontrolluntersuchungen an. Hier muß es demnach mehrmals zu fetomaternalen Blutübertritten gekommen sein.

Da bei Blutungen während der Schwangerschaft in den meisten Fällen eine partielle Placentalösung angenommen werden kann, muß dieser Vorgang für einen fetomaternalen Blutübertritt eine besondere Bedeutung haben. Auch während des Geburtsvorganges soll es häufig in dem Moment zu einer fetomaternalen Blutung kommen, in dem die Placenta von der Uteruswand abschert. (12) Verschiedene Untersucher fanden besonders häufig fetomaternalle Blutungen bei Fällen mit vorzeitiger Placentalösung, Placenta praevia und anderen Placentadefekten. (91,93)

Die Gesamtübertrittsrate bei drohenden Aborten (29%) ist deshalb niedriger, weil in den Fällen, in denen die Schwangerschaft nicht erhalten werden konnte, nur bei 19% der Frauen fetale Erythrocyten gefunden wurden, obwohl in diesen Fällen noch anschließend eine Kürettage durchgeführt wurde. Da in einem großen Teil der Fälle, in denen bei zunächst drohender Fehlgeburt die Schwangerschaft nicht erhalten werden kann, lebensunfähige Schwangerschaftsprodukte die Ursache der Fehlgeburt sind (nach Hörmann werden über 50% der Spontanaborte durch solche Abortiveier verursacht), muß nach diesen Untersuchungsergebnissen angenommen werden, daß bei ovulogen bedingten Fehlgeburten die Übertrittshäufigkeit kleiner ist, als

in den Fällen, in denen mütterliche Ursachen die Fehlgeburt bedingen. Denn meist nur in diesen Fällen gelingt es, die drohende Fehlgeburt aufzuhalten.

Einen erhöhten Hb F - Gehalt im Blut der Mutter bei Blutungen im Verlauf der Schwangerschaft konnte schon Kristoffersen mit der Alkalidenaturierungsmethode nachweisen.(50) Weiterhin wurde untersucht, ob die Blutgruppe der Frauen einen Einfluß auf die Übertrittshäufigkeit hat. Eine scheinbar verminderte Übertrittsrate bei Frauen mit der Blutgruppe O rh gegenüber Frauen mit der Blutgruppe AB Rh konnte nicht festgestellt werden. Auch Freese, der die Übertrittshäufigkeit nach Geburten untersuchte, fand keine derartige Abhängigkeit.(24) Im Gegenteil wurden bei 4 von 13 Frauen mit der Blutgruppe O rh fetomaternelle Blutübertritte gefunden. Nach den Untersuchungen von Reepmaker (63), Mollison (58), Zilliacus (82) und anderen ist in inkompatiblen Fällen, in denen die übergetretenen fetalen Erythrocyten bei entsprechend hohem Antikörpertiter schnell zerstört werden und so dem Nachweis entgehen, eine scheinbar niedrigere Übertrittsquote zu erwarten. Bei Frauen mit der Blutgruppe O rh ist nun die Wahrscheinlichkeit einer Blutgruppeninkompatibilität zwischen Mutter und Frucht am größten. Allerdings fand auch Schneeweiß sogar in nachgewiesenen inkompatiblen Fällen bei Frauen mit der Blutgruppe O einen eher höheren Hb F - Gehalt im Blut als bei den übrigen Frauen.(65)

In 3 Fällen, in denen im Abstand von nur wenigen Tagen Blutproben entnommen wurden, konnten zunächst fetale Erythrocyten nachgewiesen werden, bei der zweiten Untersuchung aber keine mehr. In diesen Fällen muß eine Blutgruppeninkompatibilität zwischen Mutter und Frucht mit entsprechend hohem Antikörpertiter angenommen werden. In derartigen Fällen soll es zwar wegen der schnellen Zerstörung der Antigen-tragenden fetalen Erythrocyten seltener zu einer Immunisierung der Mutter kommen (63,84), ausgeschlossen werden kann sie aber auch in diesen inkompatiblen Fällen nicht. (29)

Bei einigen Spontanaborten, bei denen Inkompatibilitäten zwischen Mutter und Frucht die Abortursache sind, werden übergetretene fetale Erythrocyten auf die gleiche Weise dem Nachweis entgehen. Burthiault vermutete, daß immunologische Intoleranzen in vielen Fällen auslösende Faktoren für Spontanaborte sind.(10) Krieg und Sauer fanden, daß eine ABO-Inkompatibilität einen Spontanabort auslösen kann (49,64). Hoffbauer konnte zeigen, daß sogar Kell-Antikörper einen Abort verursachen können.(36)

Es wurde weiter festgestellt, daß den Abortablauf komplizierende Faktoren wie schwere Blutverluste, akute Adnexitis und Endometritis und eine Gonorrhoe zu einer Steigerung der Übertrittshäufigkeit führen: Bei 31% dieser Fälle wurden fetomaternelle Blutübertritte gefunden, gegenüber 21% bei den übrigen Frauen. Insbesondere bei hochfieberhaften, septischen Abortverläufen wurden häufig fetomaternelle Blutübertritte beobachtet und zwar bei 13 der untersuchten 28 Frauen. Bei großen Blutverlusten der Mutter könnten vermehrte fetomaternelle Blutübertritte durch den sinkenden Venendruck im mütterlichen Teil der Placenta erklärt werden. Nach der Ansicht verschiedener Autoren soll der unterschiedliche Venendruck im mütterlichen und kindlichen Teil der Placenta eine wesentliche Rolle beim Übertritt kleiner Blutmengen spielen.(33)

Bei der Berücksichtigung der Geburtenanamnese der Frauen konnte eine Zunahme der Übertrittshäufigkeit von 20% auf durchschnittlich 34% bei den Frauen beobachtet werden, bei denen mehr als eine Entbindung vorausgegangen war. Ähnlich war das Bild bei der Berücksichtigung der Fehlgeburtenanamnese. Auch hier wurde eine Zunahme von 19% auf durchschnittlich 32% festgestellt, allerdings schon bei Frauen, die nur eine vorausgegangene Fehlgeburt angegeben hatten. Auch Freese fand im Verlauf normaler Schwangerschaften eine zunehmende Häufigkeit fetomaterneller Blutübertritte bei zunehmender Zahl vorausgegangener Entbindungen. Bei

Frauen mit vorausgegangenen Fehlgeburten konnte er allerdings keine Steigerung der Übertrittshäufigkeit feststellen. (24) Wimböfer und Krieg beobachteten nach der Geburt keine Abhängigkeit der Übertrittshäufigkeit von der Anzahl vorausgegangener Entbindungen. (48,88)

Ansich wäre eine scheinbar verminderte Übertrittsrate bei Frauen mit vorausgegangenen Entbindungen und auch vorausgegangenen Fehlgeburten zu erwarten gewesen. Denn auch nach Aborten kommt es häufig zu einer Isoimmunisation im ABO-Blutgruppensystem durch übergetretene spezifische ABO-Blutgruppensubstanzen. (55,60,64,75) Bei nachfolgenden Schwangerschaften müssen infolgedessen in inkompatiblen Fällen übergetretene fetale Erythrocyten durch schnelle Zerstörung dem Nachweis entgehen. Um so mehr muß nach diesen Untersuchungsergebnissen eine Begünstigung fetomaterneller Blutübertritte durch vorausgegangene Geburten und Fehlgeburten angenommen werden. Auch Kristoffersen beschrieb bei Frauen, bei denen Fehlgeburten und Totgeburten vorausgegangen waren, einen wesentlich erhöhten Gehalt an alkaliresistentem Hämoglobin im Blut. (50)

Bei der Betrachtung der Übertrittshäufigkeit in den unterschiedlichen Altersstufen der untersuchten Frauen konnte eine Steigerung der Übertrittshäufigkeit von 18% auf 35% bei Frauen jenseits des 30. Lebensjahres beobachtet werden. Hier muß allerdings eine Überschneidung mit den vorigen Untersuchungsergebnissen berücksichtigt werden. Bei älteren Frauen sind in der Regel auch häufiger Entbindungen und Fehlgeburten vorausgegangen. Krieg fand nach Geburten mit zunehmendem Alter der Frauen keine Steigerung der Übertrittshäufigkeit (48). Die bei dieser Untersuchungsreihe errechneten übergetretenen fetalen Blutmengen waren in fast allen Fällen nur klein. Durchschnittlich waren 0,1 ml. fetales Blut in die mütterliche Blutbahn übergetreten. Die größte errechnete Menge betrug 3,6 ml, sie wurde bei einem illegalen inkompletten Frühabort (Mens III) gefunden. In allen anderen Fällen überstieg sie nicht 2 ml. Allerdings wurden in den Fällen, in denen neben "sicher" fetalen Erythrocyten auch fraglich fetale Erythrocyten gefunden wurden, die

fraglichen Zellen nicht in die quantitative Auswertung einbezogen. Zum anderen muß berücksichtigt werden, daß die mit der Kleihauer-Betke Methode errechneten Blutmengen in vielen Fällen nur einen Anhalt für die tatsächlich übergetretenen Blutmengen geben können. Denn in inkompatiblen Fällen mit entsprechend hohem Antikörpertiter wird insbesondere der quantitative Nachweis fetalen Blutes ungenau. So konnten verschiedene Untersucher in kompatiblen Fällen im Durchschnitt scheinbar größere Mengen übergetretenen fetalen Blutes nachweisen, als in inkompatiblen Fällen. (89)

Nach übereinstimmenden Untersuchungen von Schneider und Preisler (70), Zipursky (95) und Welsch (86) reichen 0,1 ml übergetretenes fetales Blut und weniger für eine Immunisierung der Mutter gegen das Rh-Antigen des Feten aus. Nach Woodrow wächst das Immunisationsrisiko in Stufen von 0,04 ml bis 0,4 ml übergetretener fetaler Blutmenge. (89)

Nevanlinna zeigte, daß die Schwangerschaft, bei der erstmals Antikörper nachgewiesen werden, nicht auch diejenige zu sein braucht, die den ersten Anstoß zur Antikörperbildung gab (zitiert nach Woodrow, 89). Barr, Uhr und andere wiesen dann nach, daß es zur Sensibilisierung gegen das Rh-Antigen kommen kann, ohne daß Antikörper nachgewiesen werden können: Es kommt in solchen Fällen bei nur kleinen Antigenmengen zu einer "Sensibilisierung" der Antikörper bildenden Lymphocyten, ohne daß diese beim ersten Antigenkontakt gleich Antikörper "freisetzen". Ein sehr kleiner zweiter antigener Stimulus kann nun zu einer schnellen Antikörperfreisetzung dieser "sensibilisierten Lymphocyten" ("Erinnerungszellen") führen (zitiert nach Woodrow, 89).

Es kann auf diese Weise zu einer Sensibilisierung während der ersten Schwangerschaft, bei der nur wenige Erythrocyten übergetreten sind, kommen. Wenn nun bei der zweiten Schwangerschaft wieder einige fetale Erythrocyten übertreten, können diese wenigen fetalen Zellen in inkompatiblen Fällen jetzt zur Antikörperfreisetzung bei der Mutter ausreichen. (89) Danach ist die Gefahr einer Immunisation der

Mutter gegen das Rh-Antigen der Frucht besonders bei kleinen übergetretenen Blutmengen größer, als es bei der Antikörperbestimmung nach der ersten Schwangerschaft den Anschein zu haben scheint. So konnten Zipursky, Lepage, Sullivan, Freda und andere bei durchschnittlich 70% der Frauen mit fetomaternalen Blutübertritten nach der ersten Schwangerschaft Antikörper nachweisen. (52,77,96) Antikörper entwickeln sich nach den Untersuchungen von Zipursky entweder durch einen starken Blutübertritt während der Geburt oder durch kleinere Blutübertritte im Verlauf der Schwangerschaft. (96)

Die Wirksamkeit der Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung gefährdeter Frauen mit Immunglobulin G Anti-D und seine Anwendung bei fetomaternalen Blutübertritten nach der Entbindung wird heute in der Literatur einhellig befürwortet. (8,11,18,20,62,66,70,71,74,69)

Seine Anwendung nach Fehlgeburten ist noch umstritten. Verschiedene Autoren fordern seine Anwendung besonders nach Interruptiones. (25,26,87) Andere auch nach Spontanaborten. (54)

Auch nach dieser Untersuchung muß seine Anwendung nach Fehlgeburten befürwortet werden. Insbesondere aber auch bei gefährdeten Frauen mit drohenden Fehlgeburten und längere Zeit anhaltenden Blutungen, auch wenn die Schwangerschaft erhalten bleiben sollte. Gerade bei ihnen kommen nach dem hier vorliegenden Untersuchungsmaterial fetomaternalle Blutübertritte besonders häufig vor. Eine Gefährdung der Frucht durch das Immunglobulin soll nicht bestehen. (30)

Diese Fälle sind wahrscheinlich auch zu einem großen Teil die Ursache dafür, daß bei rh-negativen Frauen mit Rh-positiven Früchten nach den Untersuchungen von Mollison, Godel und anderen schon während der ersten Schwangerschaft vor oder kurz nach der Geburt in 6% bis 8% der Fälle Rh-Antikörper nachgewiesen werden können. (27)

V. Zusammenfassung.

1. Mit der 1957 von Kleihauer und Betke angegebenen Färbe- und Elutionsmethode wurde bei 286 Frauen mit Fehlgeburten und Interruptiones aus medizinischer Indikation nach fetomaternellen Blutübertritten gefahndet. Die Ergebnisse wurden in ml fetalen Blutes angegeben.
2. Von 281 Frauen mit drohenden, beginnenden, inkompletten und kompletten Fehlgeburten wurden in 23% der Fälle zu irgendeinem Zeitpunkt des Abortgeschehens fetale Erythrocyten gefunden. Die Übertrittshäufigkeit war bei den einzelnen Abortformen unterschiedlich. Bei drohenden Fehlgeburten wurden in 29% der Fälle, bei beginnenden Fehlgeburten in 24% der Fälle und bei inkompletten und kompletten Fehlgeburten in 17% der Fälle fetomaternelle Blutübertritte gefunden.
3. 5 Fälle mit einer Interruptio aus medizinischer Indikation reichen zu einer Beurteilung nicht aus, bei einer Frau wurden fetale Erythrocyten gefunden.
3. 64 Frauen wurden vor und nach dem Fruchtabgang untersucht. Nur bei 3% konnte eine durch den Fruchtabgang ausgelöste fetomaternelle Blutung nachgewiesen werden.
4. 159 Frauen wurden vor und nach der Kürettage untersucht. Bei 9% wurden durch die Kürettage fetomaternelle Blutübertritte ausgelöst.
5. Bei 55 Frauen mit einer drohenden Fehlgeburt blieb im Beobachtungszeitraum die Schwangerschaft erhalten. Bei 22 von ihnen (40%) wurden fetale Erythrocyten nachgewiesen.
6. Es wurde eine leichte Zunahme der Übertrittshäufigkeit bei Spätaborten (Mens IV - Mens VII) - 121 Fälle, Übertrittsrate 26% - gegenüber Frühaborten (Mens II - Mens III) - 160 Fälle, Übertrittsrate 21% - festgestellt. Durch Kürettagen ausgelöste Blutübertritte wurden bei Frühaborten in 6% der Fälle, bei Spätaborten aber in 14% der Fälle gefunden.

7. Die Übertrittshäufigkeit bei spontanen und "artificialen" Aborten (überwiegend illegale Schwangerschaftsunterbrechungen) unterschied sich bei dieser Untersuchungsreihe nicht wesentlich. Bei artifiziellen Aborten wurden bei 29% der untersuchten Frauen fetomaternelle Blutübertritte gefunden, bei spontanen Aborten bei 27% der untersuchten Frauen. Besonders häufig wurden fetomaternelle Blutübertritte bei Frauen mit Spontanaborten und Allgemeinerkrankungen (Diabetes mellitus, hochfieberhafte extragenitale Erkrankungen, Lues, Frauen mit positiven Seroreaktionen auf Toxoplasmose) gefunden.

8. Bei Aborten mit komplizierenden Faktoren (Endometritis, Adnexitis, ascendierende Gonorrhoe, schwere Blutverluste, hochfieberhafte, septische Verlaufsformen) wurden in 31% der Fälle fetomaternelle Blutübertritte gefunden gegenüber 21% bei den übrigen Abortfällen.

9. Bei Frauen, bei denen mehr als eine Entbindung vorausgegangen war, wurden häufiger (in 34% der Fälle) fetomaternelle Blutungen gefunden als bei Frauen, die keine oder nur eine Entbindung angegeben hatten (in 20% der Fälle).

10. Bei Frauen, bei denen eine oder mehrere Fehlgeburten vorausgegangen waren, wurden ebenfalls häufiger (in 32% der Fälle) fetomaternelle Blutungen beobachtet, als bei Frauen, die keine vorausgegangene Fehlgeburt angegeben hatten (in 19% der Fälle).

11. Weiterhin wurde mit zunehmendem Alter der Frauen eine Steigerung der Übertrittshäufigkeit von 18% bei Frauen bis zum 30. Lebensjahr auf 35% bei Frauen jenseits des 30. Lebensjahres festgestellt.

12. Eine Beziehung zwischen der Blutgruppe der Mutter und der Übertrittshäufigkeit konnte nicht gefunden werden. Von 13 Frauen mit der Blutgruppe O rh wurden bei 4 Frauen fetale Erythrocyten im Blut gefunden.

13. Bei Frauen, die aus Mittelmeerländern stammen, wurden häufiger Hb F haltige Erythrocyten (in 38% der Fälle) im Blut nachgewiesen, als bei den übrigen untersuchten Frauen.

14. Die durchschnittlich errechnete übergetretene fetale Blutmenge in den positiven Fällen betrug 0,1 ml.

VI. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

1. ALFI el, O.S. Materno-fetal transfusion: Immuno-
logic and cytogenetic evidence.
Amer.J.Obstet.Gynec.,103,
599-600,1969
2. BARNES,R.D.
TUFFREY,M. Can cells cross the placenta?
Lancet 1, 612-613,1969
3. BARRON,S.L. Induced abortion and Rh-immunization,
Lancet 1, 1159, 1969
4. BEER,A.E. Fetal erythrocytes in maternal
circulation of 155 rh-negative women.
Obstet. and Gyn.,34, 143-150,
1969
5. BERGSTRÖM,H. Demonstration of Rh-antigens in a
38 days old fetus.
Am.J. of Obst. and Gynec., 99 I,130-133,
1967
6. BETKE,K.,
NIERHAUS,K. Fetales Hämoglobin und fetale Ery-
throcyten im mütterlichen Blut.
Münch.Med.Wschr.,9, 509-516,
1968
7. BICKENBACH,W.
KIVEL,F. Mikroskopische Untersuchungen an
Erythroblastoseplacenten.
Arch. f. Gynäk. 177, 559-567,
1950
8. BÖRNER,P.
DEICHER,H.
et al. Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung
durch intravenöse Gabe von Immunglo-
bulin G Anti-D.
Geb.hilfe Frauenhilk., 3,203-212,
1969
9. BORST-EILERS,E. The foetal origin of red cells
staining with Kleihauer technique
as established by the application
of the "mixed agglutination" reaction
on those cells.
Vox Sang (Basel) 6, 451-454,
1961

10. BURTHIAULT, R. Avortements et immunité. Peut-on
parler d'avortement d'origine
allergique? Conception pathogénique.
Rev. franc.Gynec., 62, 465-467, 1967
11. CLARKE, C.A. - Prevention of rhesus-iso-
immunization.
Lancet 2, 1-7, 1968
12. CLARK, T.L. Isoimmunization of the rh-negative
mother during the third stage of labour.
Obstet. and Gynec., 23, 764-767,
1964
13. CLAYTON, E.M. Fetal erythrocytes in the maternal
circulation of pregnant women.
Obstet. and Gynec., 23, 915-919,
1964
14. CLAYTON, E.M. Transplacental passage of fetal
erythrocytes during pregnancy.
Obstet. and Gynec., 28, 194-197,
1966
15. CLAYTON, E.M. Effect of Citrus Bioflavonoid,
Carbazochrome, Salicylate and Ascorbic
Acid on the transplacental passage of
fetal erythrocytes.
Obstet. and Gynec., 29, 382-385,
1967
16. CREGGER, W.P. Feto-maternal transfusion.
New Eng.J.Med., 256, 158,
1957
17. DAMSTRA -
 WIJMEGA, S.M.I. Induced abortion and Rh-Immunization.
Lancet 1, 1159-1160,
1969
18. DEICHER, H.
 SCHNEIDER, J. Vermeidung von Zwischenfällen bei
Erythroblastoseprophylaxe mit
Immungamma-Globulin Anti-D.
Berichte über die gesamte Gyn. und
Gebhilfe., 100, 185,
1969
19. DEVI, B.
 JENNISON, R.F.
 LANGLEY, F.A. Significance of placenta pathology
in transplacental haemorrhage.
J. clin. Path., 21, 322-331,
1968

20. DUDOK DE WIT, C.
BORST-EILERS, E. Prevention of Rh-Immunization.
Brit.Med.J. 4, 477-479,
1968
21. ECKMAN, R. Placental lesions in spontaneous
abortion.
Amer.J.Obstet.Gynec. 84, 222-228,
1962
22. ECKRATH, F.A. Fetales Hämoglobin und
Reifegrad des Neugeborenen.
Zbl.Gyn. 89, 401-411,
1967
23. FINN, R. Experimental studies on the
prevention of Rh haemolytic disease.
Brit.Med.J. 2, 1486-1490,
1961
24. FREESE, U.E. Demonstration of fetal Erythro-
cytes in maternal circulation.
Obstet. and Gynec. 22, 527-532,
1963
25. GELLEN, J.
KOVACS, Z.
SZONTAGH, F.E.
BODA, A. Surgical Termination of Pregnancy
as a Cause of Rhesus-Sensitization.
Brit.Med.J. 2,2; 769-1556, Suppl 1471-1472,
1965
26. GHOSH, S.C. Induced abortion and Rh-immunization.
Lancet 1, 1021,
1969
27. GODEL, J.C. Significance of Rh-Sensitization
during Pregnancy.
Brit.Med.J. 4, 479-482,
1968
28. GORECAN, V.
MRLJAK, Z.
BARSIC, E. Abortion as a cause of rhesus
sensibilization.
Ginek. i Opstet. (Zagreb) 8, 327-331,
1968
29. HAERING, M.
POTHMANN, F.J. Das Verhalten der inkompletten
Antikörper bei Rhesus-sensibili-
sierten Frauen nach abdominalen
Schnittentbindungen und nach Spontan-
geburten.
Geoblte.Frhlk. 27, 894-899,
1967

30. HAERING, M. Zur Frage der Anti-Rh Prophylaxe in der Schwangerschaft.
Dtsch. Med. Wschr. 94, 1433-1436, 1969
31. HAMADI Persönliche Mitteilung
32. HICKL, E. J. Untersuchungen über das Vorkommen von fetalen Erythrocyten im mütterlichen Blut bei Morbus haemolyticus neonatorum.
Gebhlf. Frhbk. 22, 994-996, 1962
33. HICKL, E. J. Das Krankheitsbild der fetomaternellen Transfusion.
Münch. Med. Wschr. 106, 1; 71-74, 1964
34. HINDEMANN, P. Experimentelle und klinische Untersuchungen über eine transabdominale Späteinschwemmung fetaler Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf.
Gebhlf. Frhbk. 26, 1359-1372, 1966
35. HOFFBAUER, H. Diskussion zum Vortrag K. Betke, Tübingen, Seite 53
Z. Gebhlf. Gynäk. Beilageheft zu Band 159, 39, 1962
36. HOFFBAUER, H. Seltene serologische Befunde in der Geburtshilfe.
Zbl. Gyn. Heft 27-52, 1282, 1964
37. JAVERT, C. T. REISS, C. The origin and significance of macroscopic intervillous coagulation haematomes (red infarcts) of the human placenta.
Surg. Gynec. Obstet. 94, 257, 1952
38. KEENAN, H. Transplacental transmission of fetal Erythrocytes
Am. J. Obstet. Gynec. 86, 1096-1098, 1963

39. KLEIHAUER, E.
BRAUN, H.
BETKE, K.
Demonstration von fetalem
Hämoglobin in den Erythrocy-
ten eines Blutaussstrichs.
Klin. Wschr., 637-638,
1957
40. KLEIHAUER, E.
BETKE, K.
Praktische Anwendung des Nach-
weises von Hb F haltigen Zellen
in fixierten Blutaussstrichen.
Internist I 6, 292-295,
1960
41. KLEIHAUER, E.
BETKE, K.
Die Verteilung von Hb F auf die
Zellpopulation bei verschiedenen
Zuständen einer Vermehrung von Hb F.
Hämoglobin-Colloquium Wien,
31.VII.1961, eds. H. Lehmann und
K. Betke, Thieme Stuttgart,
1962
42. KLEIHAUER, E.
Blutaussstrich. In: Blutbildung
und Blutumsatz beim Feten und
Neugeborenen.
Z. Gebhlf. Gynäk. Beilageheft zu
Band 159, 39,
1962
43. KLEIHAUER, E.
Über einige neue Methoden in der
Diagnostik haematologischer Er-
krankungen.
Annales Nestle 20, 39-50,
1963
44. KLEIHAUER, E.
BETKE, K.
Embryonale Hämoglobine.
Klin. Wschr. 43, 435-437,
1965
45. KNOX, E. G.
Obstretic determinants of rhesus
sensitization.
Lancet 1, 433-437,
1968
46. KREBS, D.
Fehlgeburten als Ursache der
Rhesus-Sensibilisierung.
Arbeitskreis 8, Freiburg: Die
Prophylaxe der Rhesus-Sensibili-
sierung, Arch. Gyn. 207, 410-416,
1969
47. KREBS, D.
THOMSEN, K.
MARK, J.
Übertritt fetaler Erythrocyten
nach Fehlgeburten.
Fortschr. Med. 86, 748-749,
1968

48. KRIEG, H.
GOLTNER, E.
SCHLIDT, H. Zur Frage des Übertritts fetaler Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf
Med.welt 20, 1123-1127,
1966
49. KRIEG, H.
KASPER, K. Zur Frage der ABO-Inkompatibilität als Abortursache
Gehlf. Frlde. 27, 679-690,
1967
50. KRISTOFFERSEN, K. The diagnostic significance of alkali-resistant haemoglobin in maternal blood during pregnancy and delivery
Dan.Med.Bull. 11, 201-208,
1964
51. LANDSTEINER, K.
LENER, A.S. An agglutinable factor in human blood recognized by immun sera for rhesus blood
Proc.Soc.Exp.Biol. 43,223,
1940
52. LEMAGE, F. Passages transplacentaires des hématies foetales et immunisation Rhesus ultérieure
Gynéc. et Obstét. 67, 485-494,
1968
53. LEVINE, P. The role of isoimmunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis
J.Obstet.Genec. 42, 925,
1941
54. LITZAK, O.
TASSELL, H.F.
BANNER, E.A. Transplacental fetal bleeding in spontaneous abortion
Lancet 2, 1161-1162,
1969
55. MATSPANOVA, O.D. Alteration of the isoantibody titer after artificial abortion
Akus.i.Ginek. 43,Nr.6, 50-53,
1967
56. MATTHEWS, J.D.
MATTHEWS, A.E.B. Transplacental haemorrhage in spontaneous and induced abortion
Lancet 1, 694-695,
1969

57. MISURALE, F. Sul passaggio di eritrociti dal feto alla madre: Influenza dell'ossitocina e del taglio caesareo.
Monit.Ostet.Ginec.,N.S. 37, 521-533, 1966
58. MOLLISON,P.L. Blood group antibodies and red cell destruction.
Brit.Med.J. 2, 1035 and 1123, 1959
59. OERLERT,G.
MOHRMANN,J.E.
MICHEL,C.F. Eine erweiterte Methode zur Identifizierung fetaler Blutelemente.
Gebhlfe.Frhlke. 22,767-769, 1962
60. PERTYNSKI,T.
TORBUS,B.
KRAWCZYK,B. Evaluation of the passage of foetal cells into the maternal blood after interruption of pregnancy in the light of data on the autoimmunization in the ABO-system.
Pol.Tyg.Lek. 22, 1277-1280, 1967
61. PONTUCH,A.
VALKY,J. Das Vorkommen von Erythrocyten mit foetalem Hämoglobin im mütterlichen Blut nach legalem Abortus
Bratislav.Lek.Listy 52 I, 24-30, 1969
62. PREISLER,O.
SCHNEIDER,J. Der gegenwärtige Stand der Prophylaxe gegen die Rhesus-Sensibilisierung mit Anti-D Seren
Gebhlfe.Frhlkde. 26, 734-735, 1966
63. REEFMAKER,J. The inhibiting effect of ABO-Incompatibility on the Rhesus-immunization in pregnancy
Am.J.Human Genet. 14,185, 1962
64. SAUER,J.
KULICH,V. Isoimmunisation im ABO-System nach spontanem Abortus
Zbl. Gyn. 87, 1780-1788, 1965
65. SCHNEEWEISS,B
WERNITZ,C. Der Einfluß der kindlichen Blutgruppe ABO auf den transplacentaren Übertritt fetaler Erythrocyten
Z.f.Kinderhkl. 104, 115-123, 1968

66. SCHNEIDER, J. Die quantitative Bestimmung fetaler Erythrocyten im mütterlichen Kreislauf und deren beschleunigter Abbau durch Antikörperseren
Gebhlf. Fhrlk. 23, 562-568,
1963
67. SCHNEIDER, J.
SCHOOF, G. Die fetomaternalle Mikrotransfusion während des Geburtsverlaufs
Zbl. Gyn. 86, 1829-1835,
1964
68. SCHNEIDER, J.
HAEFELE, H. Bestimmung der Lebensdauer fetaler Erythrocyten im Kreislauf der Erwachsenen mit einer neuen Methode
Klin. Wschr. 1, 694-697,
1965
69. SCHNEIDER, J.
PREISLER, O. Untersuchungen zur Verhinderung der Rhesussensibilisierung unter der Geburt
Arch. f. Gynäk. 202, 402-403,
1965
70. SCHNEIDER, J.
PREISLER, O. Prevention of Rhesus-Sensitization from fetomaternal Microtransfusions
Obstet. Gynec. 28, 615-621,
1966
71. SCHNEIDER, J.
PREISLER, O.
HAERING, M.
KRÜGER, H.
WELSCH, H. Verhütung des morbus haemolyticum neonatorum durch Anti-D Applikation bei der Mutter
Dtsch. Med. Wschr. 92, 1458-1463,
1967
72. SCHNEIDER, J. Der Einfluß der medikamentösen Leitung der Nachgeburtsperiode auf Häufigkeit und Quantität der fetomaternalen Mikrotransfusion
Ärzt. Forsch. 22, 302-304,
1968
73. SCHNEIDER, J. Prophylaxe der Rhesussensibilisierung
Fortschr. Med. 87, 593-596,
1969
74. SCHNEIDER, W. E. Neue Möglichkeiten der Prognose, Therapie und Prophylaxe des morbus haemolyticum neonatorum
Praxis (Bern) 57, 283-293,
1968

75. SHAUER, I. Isoimmunization of women with
ABO-antigens of the fetus in
artificial abortion.
Akus.i.Ginek. 40, Nr.2, 38-41,
1964
76. STRAUSS, F. Die normale Anatomie der mensch-
lichen Placenta.
Handbuch der speziellen patholo-
gischen Anatomie und Histologie
Springer 1967 (E. Uehlinger)
Band 7, Teil 5 Seite 1-96
77. SULLIVAN, J.F. Rhesus-Isoimmunization. Its incidence
timing and relationship to fetal-
maternal hemorrhage.
Am.J.Obstet.Gynec. 98, 877-880,
1967
78. SZABO, Z. Az interruptio befolyása a foetoma-
ternalis isoimmunisatiofa.
Orv.Hetil. 109, 1471-1473,
1968
79. TORRETTA LA, G. Contenuto in emoglobina alcalire-
sistente nelle donne con mola ves-
cicolare.
Arch.Ostet.Gynec. 64, 365-370,
1959
80. UNIVERSITÄTS-
KLINIK
FREIBURG/BR. Das fetale Hämoglobin
Blut 5, 137-140,
1959
81. UPADHYAY, S.N. Placental lesions in early
abortions.
J.Obstet.Gynaec.India 17, 497-501,
1967
82. VARTIAINEN, E. Die fetalen Erythrocyten
Acta Medica Scand. Suppl 398-402, 1-83,
1963
83. VOLKHEIMER, G.
JOHN, H. Diaplacentarer Übertritt großcor-
pusculärer Elemente
Zbl.Gyn. 84, 1529-1536,
1962
84. VOS, J.H. Antenatal immunization by the
Rhesus-factor and ABO-Incompati-
bility between mother and child
Vox Sang. 11, 460-469,
1966

85. VOS, G.H. The effect of external version on antenatal immunization by the Rhesus-factor.
Vox Sang. 12, 390-396,
1967
86. WELSCH, H. Zum Nachweis von fetalem Hämoglobin.
Zbl.Gyn. 89, 544-546, 1967
87. WHITEHOUSE, W.L. Rhesus Isoimmunization and Therapeutic Abortion.
Brit.Med.J. II, 2, 395-834 Suppl. 89,
1968
88. WIMHÖFER, H.
 SCHNEIDER, J. Untersuchungen über die Einschwemmung fetaler Erythrocyten in den mütterlichen Kreislauf bei Spontangeburt und geburtshilflichen Eingriffen.
Gebhlfe.Frhlk. 22, 589-597,
1962
89. WOODROW, J.C.
 DONOHOE, W.T.A. Rhesus Immunization by Pregnancy: Results of a survey and their relevance to prophylactic therapy.
Brit.Med. J. 4, 139-144,
1968
90. ZILLIACUS, H. Fetales Hämoglobin.
Med.Welt 35, 1751-1754,
1961
91. ZILLIACUS, H. Fetomaternelle Transfusion.
Gebhlfe.Frhlk. 22, 997-1002,
1962
92. ZILLIACUS, H. Agglutinated incompatible fetal erythrocytes in the maternal circulation.
Am.J.Obstet.Gynec. 86 II, 1093-1095,
1963
93. ZILLIACUS, H. The detection of foetal blood in haemorrhage of late pregnancy.
Gynaecologia 157, 102-109,
1964
94. ZIPURSKY, A. Fetal erythrocytes in the maternal circulation.
Lancet 1, 451,
1969
95. ZIPURSKY, A. Birth Defects.
Brit.Med.J. Original Article Series Vol Nr.1, 84,
1965

96. ZIPURSKY, A.

The pathogenesis and prevention
of Rhesus-immunization.

Canad.Med.Ass.J. 97, 1245-1257,
1967

-.-.-.-.-

Herrn Professor Dr. med. H. Hoffbauer danke ich
für die freundliche Überlassung des Themas,
Frau Chefärztin Dr. med. G. Raddatz für die
Genehmigung, an ihrer Klinik eine Untersuchungs-
reihe durchzuführen,
Frau R. Hartwig und Frau W. Sonderkamp für die
Unterstützung bei der Anfertigung der Präparate.

L e b e n s l a u f

=====

Am 26. September 1942 wurde ich als Sohn des Rechtsanwalts und Notars Dr. Fritz Kalischer und seiner Ehefrau Marta, geborene Enke, in Berlin-Charlottenburg geboren.

Nach 13-jähriger Schulzeit bestand ich am 1. März 1961 an dem Altsprachlichen Zweig der Schadowschule in Berlin-Zehlendorf die Reifeprüfung.

Nach kurzem Studium der Rechtswissenschaft begann ich am 1. März 1963 das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin.

Am 6. August 1969 habe ich nach sechsjähriger Fachstudienzeit an der Freien Universität Berlin vor dem Ausschuß für die ärztliche Prüfung in Berlin die ärztliche Prüfung mit dem Urteil "sehr gut" bestanden.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich jeweils vier Monate bei Professor Wiesener an der Städt. Kinderklinik Charlottenburg, bei Professor Bayer an der I. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit und bei Professor Bücherl an der Chirurgischen Abteilung des Klinikum Westend.

Am 4. Februar 1971 heiratete ich die Medizinalassistentin Fräulein Renate Brümmel.

Seit dem 1. Januar 1971 arbeite ich als Assistenzarzt bei Professor Bayer an der I. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit.

